

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **GÓMEZ MARTÍN, JESÚS MARCELIANO**
D.N.I./PASAPORTE: ******8418G**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 14/03/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSE ANTONIO Balsa Barro // JOSE IGNACIO BOTELLA CARRETERO**.

Sobre el siguiente tema: **BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 14 de marzo de 2019

EL PRESIDENTE



Fdo.: MELCHOR ALVAREZ DE MON SOTO
AZPIROZ

EL SECRETARIO



Fdo.: MIGUEL LEON SANZ

EL VOCAL



Fdo.: MONICA MARAZUELA

Con fecha 25 de marzo de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"



FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



Fdo.: GÓMEZ MARTÍN, JESÚS MARCELIANO

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 25 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por GÓMEZ MARTÍN, JESÚS MARCELIANO, el día 14 de marzo de 2019, titulada *BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 25 de marzo de 2019
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA


F. Javier de la Mata de la Mata



Copia por e-mail a:

Doctorando: GÓMEZ MARTÍN, JESÚS MARCELIANO

Secretario del Tribunal: MIGUEL LEON SANZ

Directores de Tesis: JOSE ANTONIO Balsa Barro // JOSE IGNACIO BOTELLA CARRETERO



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA
DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA
EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO
CARDIOVASCULAR**

Tesis Doctoral presentada por

JESÚS MARCELIANO GÓMEZ MARTÍN

2019



Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA
DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA
EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO
CARDIOVASCULAR**

**Tesis Doctoral presentada por
JESÚS MARCELIANO GÓMEZ MARTÍN**

Directores:

DR. JOSÉ ANTONIO Balsa Barro

DR. JOSÉ IGNACIO Botella Carretero

Alcalá de Henares, 2019

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias al programa de Ayudas Intramurales y de Grupos Emergentes de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (FIBioHRyC EM03/2010), al CIBERdem y al CIBERobn, que son iniciativas del Instituto de Salud Carlos III; así mismo, gracias a las infraestructuras y capital humano del Hospital Universitario Ramón y Cajal.



Universidad
de Alcalá

D. José Antonio Balsa Barro, Doctor en Medicina, Jefe de Sección de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Infanta Sofía, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid e Investigador del CIBERObn; y D. José Ignacio Botella Carretero, Doctor en Medicina, Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Alcalá e Investigador del CIBERObn,

INFORMAN:

Que el trabajo presentado por D. Jesús Marceliano Gómez Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y Especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, para optar al grado de Doctor, bajo el título BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR, se ha realizado bajo nuestra dirección en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Consideramos que el estudio es original y los resultados tienen la suficiente calidad científica para su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares.

Madrid, 4 de septiembre de 2018



D. José Antonio Balsa Barro



D. José Ignacio Botella Carretero

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **BENEFICIO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DISMINUCIÓN DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN MUJERES OBESAS CON ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR** presentada por D. **JESÚS MARCELIANO GÓMEZ MARTÍN**, bajo la dirección del Dr. D. José Antonio Balsa Barro y del Dr. D. José Ignacio Botella Carretero, ha sido realizada por compendio de artículos, reuniendo los requisitos exigidos a este tipo de tesis, así como los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 20 de diciembre de 2018.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias en primer lugar a mis dos directores de tesis, el Dr. José Antonio Balsa Barro y el Dr. José Ignacio Botella Carretero. No sólo he de agradecerles la oportunidad de realizar la presente tesis, y así continuar formándome y aprendiendo, sino también por su absoluta dedicación y esfuerzo para la realización de la misma. Más allá del indudable soporte profesional que me han ofrecido, he de agradecerles su extraordinaria valía humana: sin sus palabras de apoyo y ánimo en momentos de agotamiento, ni sin su perseverancia en la dirección de mi trabajo, esta tesis tal vez no podría haberse finalizado.

También he de dar las gracias al Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal, el Dr. Héctor Francisco Escobar Morreale, quien, desde el primer momento, me ha ofrecido todas las facilidades y absoluta disposición de medios humanos y materiales para la realización de esta tesis.

Tampoco habría podido realizarse esta tesis sin el inestimable trabajo del Servicio de Cirugía General y Digestiva -concretamente del equipo de Cirugía Bariátrica dirigido por el Dr. Julio Galindo- ni sin la dedicación del Dr. Enrique Aracil, del Servicio de Cirugía Vascular, que se ha ocupado de la realización de las ecografías carotídeas al margen de su carga de trabajo habitual.

Tengo también que dar las gracias al Servicio de Bioquímica-Investigación, especialmente al Dr. Miguel Ángel Lasunción y su equipo, así como a la Dra. Marta Rosillo, de Bioquímica Clínica, por su total disponibilidad, dedicación y colaboración en la realización de ciertas determinaciones analíticas.

Por último, debo agradecer a todo el personal de enfermería del Servicio de Endocrinología y Nutrición de Hospital Universitario Ramón y Cajal su disposición e inestimable ayuda en la recogida de muestras.

En resumen, esta tesis sólo ha sido posible gracias al soporte logístico y humano que ha ofrecido el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Para concluir no quiero dejar de dar las gracias a las personas que siempre han estado, están y estarán ahí dándome soporte incondicional: mis padres, hermanas y tías.

ÍNDICE

➤ INTRODUCCIÓN	19
1-LA OBESIDAD	19
1.1-DEFINICIÓN DE OBESIDAD	19
1.2-FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD	20
1.2.1-GENÉTICA	20
1.2.2-CONTROL DEL APETITO	22
1.2.3-OBESIDAD SECUNDARIA	26
1.3-EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD	27
1.4-COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD	31
1.4.1-OBESOS METABOLICAMENTE “SANOS”	31
1.4.2-MORTALIDAD Y PÉRDIDA DE AÑOS DE VIDA	32
1.4.3-ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	33
1.4.3.1-FACTORES DE RIESGO CV CLÁSICOS	33
1.4.3.2-SÍNDROME METABÓLICO	33
1.4.3.3-ENFERMEDAD CORONARIA E ICTUS	35
1.4.3.4-OTRAS MORBILIDADES CV DEL OBESO	36
1.5-OBESIDAD Y ATEROGÉNESIS:	37
1.5.1-INFLAMACIÓN	37
1.5.2-INSULINO-RESISTENCIA	41

1.5.3-ESTRÉS OXIDATIVO	44
1.5.4-ESTADO PROTROMBÓTICO	47
1.5.5-ATEROGÉNESIS	49
1.5.6-CONCLUSIONES (ATEROGÉNESIS Y OBESIDAD)	51
1.6-MARCADORES DE ATEROGÉNESIS PRECOZ: IMT	52
1.7-TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	55
1.7.1-MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA	55
1.7.2-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	56
1.7.3-CIRUGÍA BARIÁTRICA	56
1.7.3.1-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	57
1.7.3.2-FRECUENCIA DE LAS TÉCNICAS	60
1.7.3.3-MECANISMOS DE ACCIÓN	61
a- MECANISMOS ENTEROENDOCRINOS	62
b- MODIFICACIONES NEUROLÓGICAS	63
c- ELECCIÓN DE ALIMENTOS	64
1.7.3.4- EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA	65
a- MORBILIDADES	65
b- EVENTOS CV MAYORES	66
c- MORTALIDAD	67
1.7.3.5-EFECTOS ADVERSOS	68
1.7.3.6-COSTES	68
➤ ÁREAS DE INCERTIDUMBRE	71
➤ OBJETIVOS	73
➤ MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS.	75

➤ DISCUSIÓN	121
➤ CONCLUSIONES	127
➤ BIBLIOGRAFÍA	129
➤ APENDICES	155

ABREVIATURAS

AHA: Asociación americana del corazón.

AgRP: Péptido relacionado con Agutí.

ATP-III: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.*

BM: Biomarcador.

BMS: Biomarcador subrogado.

BPG: Bypass gástrico.

CCK: Colecistoquinina.

CV: Cardiovascular.

DM: Diabetes mellitus.

DL: Dislipemia.

EEUU: Estados Unidos.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

FFA: Ácidos grasos libres.

Fn14: Factor fibroblástico de crecimiento inducible 14.

FR: Factor de riesgo.

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular.

GLP-1: Péptido similar a glucagón tipo 1.

GLUT: Transportador de glucosa.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HNE: Hidroxinonenales.

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance.*

HTA: Hipertensión arterial.

HTP: Hipertensión pulmonar.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICAM-I: Molécula de adhesión intercelular tipo 1.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

IDF: *International Diabetes Federation*.

IFSO: *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*.

IL: Interleuquina.

IMC: Índice de masa corporal.

IMT: Grosor de la íntima-media carotídea.

INF: Interferón.

IR: Insulinorresistencia.

IRS: Sustrato del receptor de insulina

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

MAPK: Proteína kinasa mitogénica activada.

MCP1: Factor quimiotáctico de macrófagos tipo 1.

MCR4: Receptor de melanocortina tipo 4.

MDA: Malondialdehidos.

MSH: Hormona estimulante de melanocitos.

mTWEAK: Factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis, transmembrana.

NF- κ B: Factor nuclear kappa beta.

NIH: *National Institute of Health*.

NO: Óxido nítrico.

NPY: Neuropeptido Y.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

PCR: Proteína C reactiva.

PI3K: Fosfatidil inositol 3 kinasa

POMC: Proopiomelanocortina.

PPAR: Receptor activador de la proliferación del peroxisoma.

PUFA: Ácidos grasos poli-insaturados.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales.

SL: Sleeve gástrico o gastrectomía tubular.

SM: Síndrome metabólico.

SNC: Sistema nervioso central.

SOSS: *Swedish Obese Subjects Study*.

sTWEAK: Factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis, soluble.

TA: Tensión arterial.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TG: Triglicéridos.

TLR: Receptores *Toll-Like*.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TWEAK: Factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis.

UE: Unión Europea

UK: Reino Unido

VLDL: Proteínas de muy baja densidad.

INTRODUCCIÓN

1. LA OBESIDAD.

1.1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD.

El término obesidad proviene del latín *obesus*, “el que devora”, “el que lo come todo”.

La obesidad es la enfermedad metabólica crónica, con riesgo vital y genéticamente determinada, debida al excesivo depósito corporal de grasa (1) para una edad, talla y sexo determinadas. Agrupa diferentes entidades, con distinta base genética, en las que diversos factores ambientales condicionan un curso y pronóstico clínico diferentes (2).

Para poder cuantificar la gravedad de esta patología y poder establecer un “peso saludable”, así como parámetro que se correlaciona fuertemente con la adiposidad, se define el índice de masa corporal (IMC) (3, 4). Este parámetro -recomendado por las principales instituciones sanitarias mundiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5) o el Instituto Americano de Salud (6), así como por otras asociaciones internacionales de Obesidad, de Endocrinología y de Cardiología- se define como la razón: peso corporal en kilogramos / altura en metros al cuadrado.

Tras la realización de grandes estudios poblacionales se definió como obesidad el IMC superior a 30 kg/m², ya que se demostró que valores superiores asociaban un importante incremento de la mortalidad por todas las causas (2, 7, 8).

En función del IMC, la OMS define sobrepeso como el IMC entre 25 kg/m² y 29,9 kg/m², y la obesidad como el IMC \geq 30 kg/m². La obesidad puede subdividirse a su vez en de grado I (IMC 30-34,9 kg/m²), de grado II (IMC 35-39,9 kg/m²) y de grado III (IMC $>$ 40 kg/m²) también llamada mórbida, severa, masiva o extrema.

Para valorar correctamente estos puntos de corte, deben tenerse en cuenta que existen diferencias individuales y raciales en la valoración del IMC. Así por ejemplo, la población del sudeste asiático y la de raza negra presentan, respectivamente, obesidad con un IMC menor y superior que el de la raza blanca (9, 10). Tan es así, que para la población asiática se establecen unos puntos de corte de sobrepeso con un IMC entre 23-24,9 kg/m² y de obesidad con un IMC $>$ 25 kg/m², mientras que, según algunos estudios (11), el IMC óptimo en la raza negra ascendería hasta los 30 kg/m².

Por otra parte, el IMC se ve afectado por la composición corporal, sobrestimando el grado de adiposidad en individuos con mucha masa muscular, como los atletas, e infraestimándolo en individuos con muy baja masa muscular, como los ancianos.

Por lo tanto, siendo el IMC una herramienta diagnóstica fácil y rápida de realizar, no refleja el porcentaje de grasa corporal ni la distribución regional de la grasa, incurriendo así en errores de clasificación. Estas limitaciones han provocado la búsqueda de nuevos parámetros que permitan una mejor clasificación de la adiposidad asociada a un IMC dado.

La medición adicional del perímetro de cintura permite valorar más rigurosamente el grado de adiposidad de un individuo. Es éste un indicador de adiposidad abdominal, también llamada obesidad central, visceral, androide o de patrón masculino. En combinación con el IMC mejora la estimación del riesgo cardiovascular de un individuo, resultando útil ya desde los estadios precoces como el sobrepeso (12-17). Así, un perímetro mayor de 102 cm en varones y mayor de 88 cm en mujeres representa un aumento importante del riesgo cardiovascular, cardiopatía, diabetes, hipertensión, dislipemia y esteatosis hepática. La IDF reduce estos puntos de corte hasta los 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres caucásicos (18).

El perímetro de cintura, junto al índice cintura-cadera, nos permitirá diferenciar la obesidad en androide, central, visceral o masculina de la ginecoide, periférica, glúteo-femoral o femenina cuyo pronóstico metabólico es mucho más favorable (19). Se evita así, con un sencillo cálculo, la necesidad de otras pruebas muchísimo más costosas como la resonancia magnética (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC) para determinar la grasa abdominal, que se reservarán para casos muy seleccionados e investigación.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

En lo que se refiere a las causas de la obesidad, decir que el incremento de grasa corporal se produce cuando la energía aportada al organismo supera a la consumida es una afirmación demasiado simplista, que no representa la compleja realidad de esta enfermedad.

1.2.1- GENÉTICA:

La influencia de la genética en la aparición de la obesidad ha sido demostrada en numerosos estudios en gemelos (20). No obstante, recientemente se ha conocido que el impacto de la genética en la génesis de la obesidad no es tan grande como previamente se podía pensar (21, 22).

La genética puede actuar en la aparición de la obesidad de dos formas. Por una parte existen genes capaces de generar por sí solos obesidad (23, 24); por otra parte, existen genes implicados en la “obesidad común” mediante polimorfismos que modulan la

aparición de ésta, teniendo un efecto limitado sobre el IMC de forma individual, pero que puede ser muy significativo de forma conjunta bajo determinadas circunstancias (21, 22, 25-27).

Dentro de los primeros encontramos alteraciones del gen del péptido relacionado con agutí (AgRP), cuya sobreexpresión reduce la inhibición de apetito en el receptor 4 de Melanocortina (MCR4) en el hipotálamo (28, 29) o el déficit del gen de la leptina o de su receptor que conducen a la hiperfagia y obesidad (30, 31).

Entre los segundos encontramos polimorfismos de múltiples genes (25, 26, 32-38), como el FTO (*fat mass and obesity-associated*) (25, 26, 39-44), el propio MC4R (*melanocortin 4 receptor*) (40, 45-49) o el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) (22, 25, 50-53).

El hecho de que la mayoría de estos genes tengan su efecto a nivel del sistema nervioso central, y concretamente a nivel hipotalámico, pone de manifiesto la mayor importancia de la impronta genética en el comportamiento relacionado con la ingesta de alimentos que sobre los efectos puramente metabólicos (25, 26, 54).

A pesar de los avances en el conocimiento de la genética de la obesidad, quedan por estudiar múltiples genes y polimorfismos, considerar el efecto aditivo de múltiples genes comunes con escasa influencia de forma aislada y definir de forma más precisa el impacto del ambiente y de la epigenética en su expresión (21, 22, 25-27).

Para finalizar, cabe destacar que, además de las alteraciones en los genes anteriormente citados, existen diversas patologías de base genética, como el síndrome de Prader-Willi (55, 56) o el síndrome Bardet-Biedl (57), que asocian obesidad (Tabla 1). Además, hay que mencionar que también son heredables múltiples factores directamente implicados en la obesidad como el gasto energético basal, la distribución del tejido adiposo o la termogénesis en respuesta a la ingesta (20, 23, 58, 59).

Tabla 1. Mutaciones y síndromes de herencia genética asociados a la obesidad.

Asociada a síndromes	Mutaciones puntuales
Síndrome Prader-Willi	Mutación en el gen de la leptina (LEP)
Síndrome Bardet-Biedl	Mutación en el receptor de la leptina (LEPR)
Síndrome Stewart-Morgan	Mutación en el gen prohormona convertasa 1 (PCSK1)
Síndrome de Down	Mutación en el gen proopiomelanocortina (POMC)
Síndrome de Carpenter	Mutación del receptor melanocortina 3 (MC3R)
Síndrome de Alstrom	Mutación del receptor melanocortina 4 (MC4R)
Síndrome de Cohen	Mutación en el gen TrkB
	Mutación del gen SIM1 (SIM1)
	Mutación del receptor 1 de hormona concentradora de melanina (GPR24)
	Mutación del receptor 1 de CRH (CRHR1)
	Obesidad en síndromes pleiotrópicos

1.2.2- CONTROL DEL APETITO:

El control de la ingesta y apetito es un complejo proceso neuroendocrino compuesto por múltiples mecanismos y elementos (60) destinados a mantener un peso corporal estable.

Diversos estudios han mostrado que la pérdida de peso asocia una disminución del gasto energético y aumento de las hormonas orexígenas, mientras el aumento de peso produce un aumento del gasto energético y descenso de estas hormonas (60, 61).

El sistema nervioso central integra en el hipotálamo la información de los procesos digestivos y de las reservas energéticas corporales para permitir, en último término, que la corteza cerebral dé una respuesta ejecutiva ante esa información.

- **El Hipotálamo:**

Como se representa en la Figura 1, a través del Núcleo Arcuato y el Núcleo del Tracto Solitario se recibe la información de mensajeros humorales y aferencias nerviosas cerebrales y digestivas (62). Una vez procesada esta información, se transmite al cercano Núcleo Paraventricular mediante péptidos como la hormona estimulante de melanocitos (MSH) (63-66), el Neuropéptido Y (NPY) o el AgRP (67-71). En este segundo núcleo se integra toda esta información central y periférica para dar una respuesta en el control de

la ingesta, el apetito, la actividad física, el gasto energético y la función reproductiva (62, 72-74).

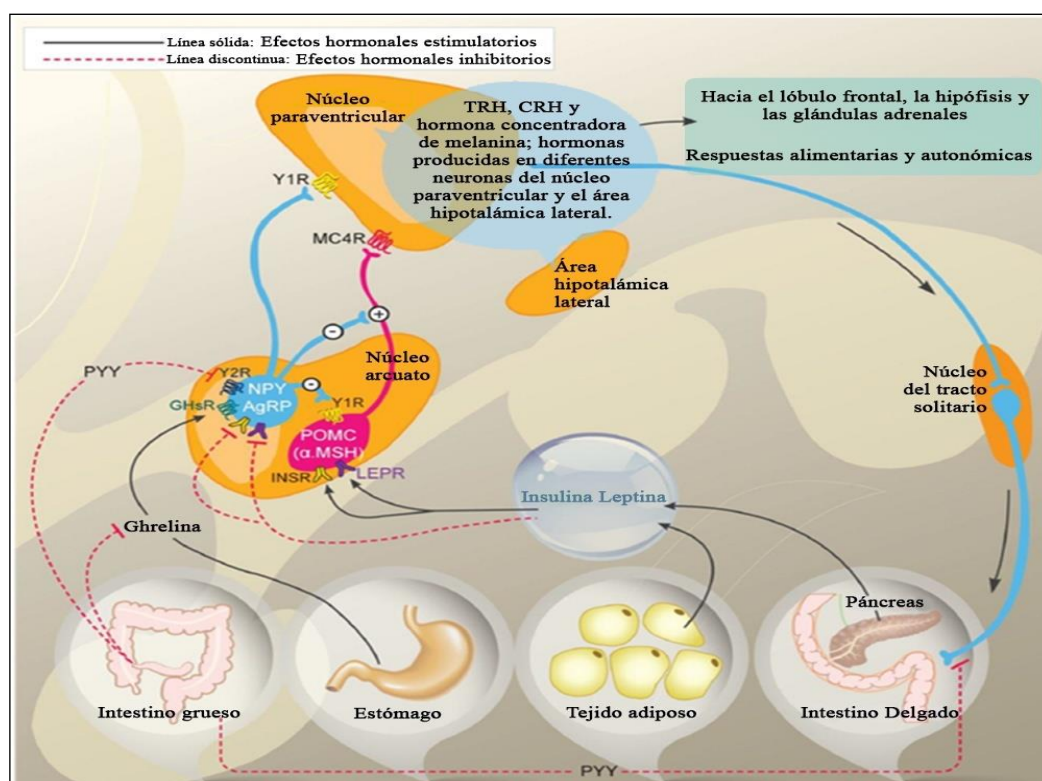


Figura 1. Representación esquemática de los múltiples sistemas que regulan el apetito (75).

Abreviaturas: AgRP: Péptido relacionado con Agutí; CRH: hormona liberadora de corticotropina; GHsR: receptor de grelina; INSR: receptor insulina; LEPR: receptor de leptina; MC4R: receptor 4 de melanocortina; NPY: neuropéptido Y; PYY: péptido YY; TRH: hormona liberadora de tirotropina; Y1R: receptor1 de NPY; Y2R: receptor 2 de NPY.

• Mensajeros Humorales:

El intestino origina gran cantidad de péptidos que modulan el apetito actuando sobre las estructuras hipotalámicas anteriores y otras estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC). Las células neuroendocrinas del tubo digestivo integran la información humoral y nerviosa, y con sus polos apicales en el lumen intestinal responden al contenido intestinal mediante receptores-sensores de señales químicas específicas (62). Estos péptidos secretados en distintas localizaciones del tubo digestivo tienen acciones orexígenas y anorexígenas, modulando la respuesta de saciedad del SNC en respuesta a la cantidad, duración y composición de la ingesta (76, 77). La Tabla 2 resume las principales señales hormonales reguladoras del apetito.

Tabla 2. Señales endocrinas implicadas en la regulación del apetito

Orexígenas	Anorexígenas
Grelina Neuropeptido Y (NPY) Péptido YY (PYY) Hormona concentradora de melanina (MCH) Orexinas Galanina Ácido gamma-aminobutírico Endocannabinoides Glucocorticoides Andrógenos Noradrenalina Péptido relacionado con Agutí (AGRP) Hormona liberadora de GH (GHRH)	Leptina Péptido YY ₃₋₃₆ Hormona α -melanocito estimulante (POMC) Tránsito regulado por cocaína y anfetamina (CART) Péptidos afines al glucagón Insulina Colecistoquinina Serotonina Bombesina Péptido inhibidor gástrico Glucagón Neuromedina B Noradrenalina Factor de necrosis tumoral alfa Interleuquinas 1 y 6 Adiponectina Somatostatina Oxintomodulina Xenina
<i>Modificado de: Manual de obesidad mórbida (Rubio Herrera. Manual de la obesidad mórbida. 23-77 p. (Psicología del paciente con obesidad grave. Epidemiología de la obesidad mórbida en España. Regulación central del apetito y control adipocitario. Genética de la obesidad mórbida.; vol. Cap. 3-6).</i>	

- **Integración de la información en el SNC:**

Existen dos circuitos cerebrales reguladores de la ingesta relacionados íntimamente entre sí (Figura 2).

La red homeostática incluye diversas estructuras del hipotálamo como el Núcleo Arcuato y el tronco del encéfalo. Estas estructuras reciben e integran la información de aferencias hormonales y vagales de tejidos periféricos y estructuras del SNC acerca del apetito, la saciedad y las reservas corporales, para dar una respuesta que fundamentalmente se

traduce en modular las áreas de recompensa mesolímbicas con el fin de mantener el balance energético y el peso corporal (78).

En contraste, el circuito hedónico se basa en la percepción de recompensa que se consigue con la ingesta. Formado principalmente por estructuras mesolímbicas dopaminérgicas modula el comportamiento en función de una predicción de recompensa. Lo forman estructuras como la amígdala, el hipocampo, o el núcleo estriado. Estas estructuras tienen fuertes conexiones con la corteza prefrontal que integra esta información junto con la información externa como la sensorial (auditiva, visual y orofaríngea) estimando una recompensa hedónica y estando íntimamente relacionada con otras áreas motoras implicadas en la planificación y la ejecución (78). Este circuito hedónico parece dar una respuesta más intensa en pacientes obesos y es capaz de modular la palatabilidad y la percepción de recompensa en función de los estados de saciedad o ayuno.

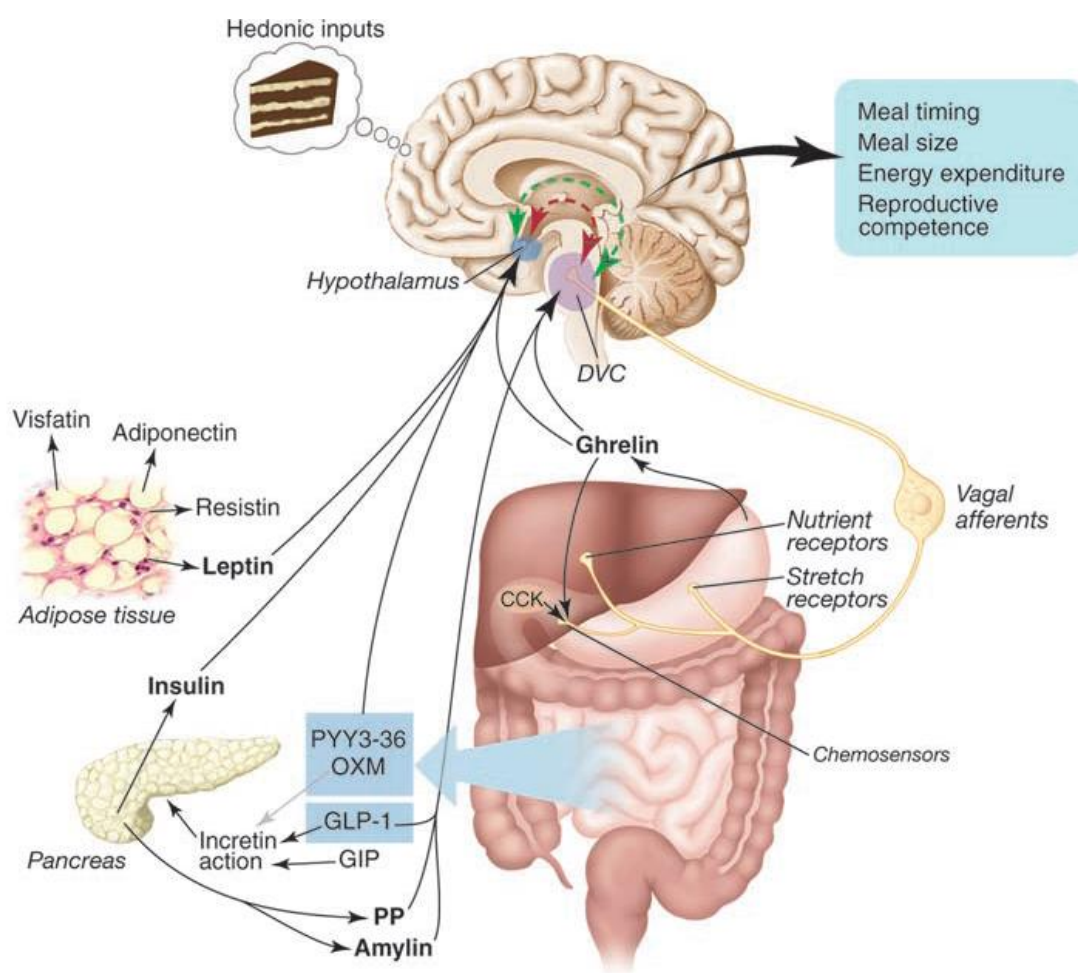


Figura 2. Circuitos neuroendocrinos de control del apetito. Modificado de (79)

Abreviaturas: Amylin: Amilina; CCK: colecistoquinina; DVC: complejo vagal dorsal; GIP: Polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1; OXM: oxintomodulina; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido YY.

1.2.3-OBESIDAD SECUNDARIA

Este subtipo de obesidad supone tan sólo el 5% de los casos de obesidad. Diversas patologías del sistema nervioso central (80, 81) y endocrinológicas(82-85), así como distintos agentes externos como microorganismos (86-93) o el uso de distintos fármacos (83, 94-99), son causantes de este subtipo minoritario de obesidad (Tabla3).

Tabla 3. Causas de obesidad secundaria. Modificado de (17).

CAUSAS IATROGÉNICAS DE OBESIDAD
Fármacos: - Glucocorticoides - Antidiabéticos - Antipsicóticos - Antidepresivos - Antihistamínicos - Progestágenos - α y β bloqueantes
Cirugía Hipotalámica
CAUSAS NEUROENDOCRINAS DE OBESIDAD
Obesidad Hipotalámica Hipotiroidismo Desorden afectivo estacional Síndrome de Cushing Síndrome de ovario poliquístico Hipogonadismo Déficit de hormona del crecimiento Pseudohipoparatiroidismo

En resumen, la obesidad es una patología multifactorial, en cuya génesis influyen desde las políticas económicas de grandes multinacionales alimentarias hasta la alteración de un único gen de nuestro genoma. Esto hace de la obesidad un problema de extraordinaria complejidad (Figura 3).

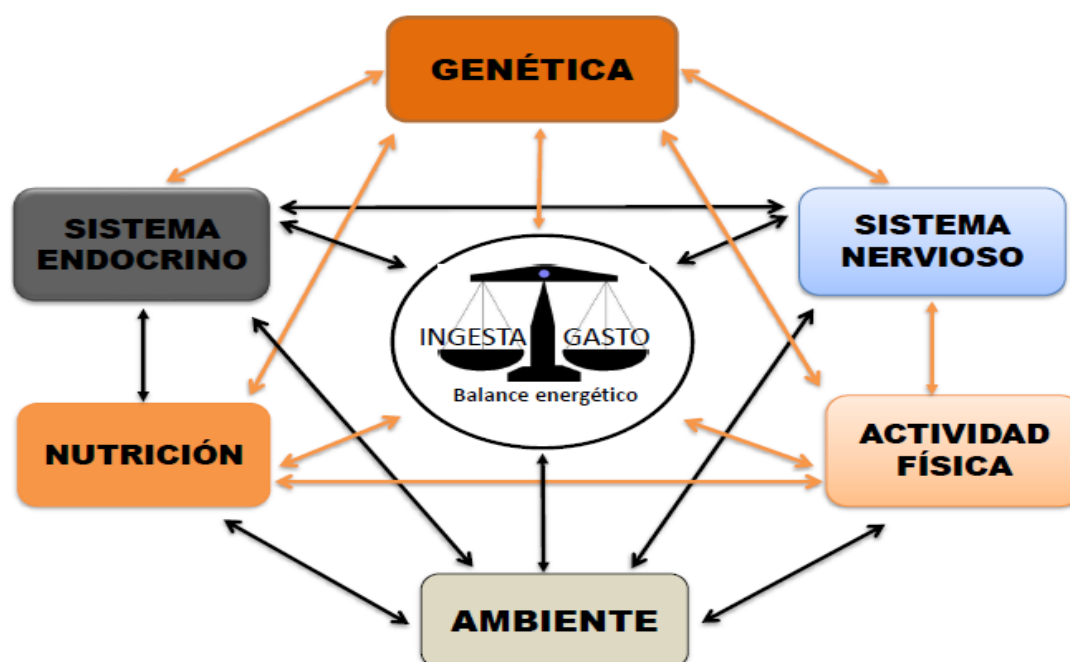


Figura 3. Representación esquemática de la etiología multifactorial de la obesidad. Rubio Herrera. Manual de la obesidad mórbida. 23-77 p. (Psicología del paciente con obesidad grave. Epidemiología de la obesidad mórbida en España. Regulación central del apetito y control adipocitario. Genética de la obesidad mórbida.; vol. Cap. 3-6).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD:

Desde los años 70 se ha dado un incremento del consumo de carbohidratos refinados y grasas en forma de patatas chips, bebidas azucaradas, carnes rojas, etc, en detrimento del consumo de vegetales, frutas y cereales (100-102). Esto ha dado lugar a un importante aumento de las calorías consumidas que se encuentra en el origen de la aparición de la pandemia de obesidad que sufrimos actualmente en todo el mundo. Además de este aumento de carga calórica, determinados patrones de vida propios del mundo desarrollado como la irregularidad de nuestros horarios de alimentación, la reducción de número de ingestas diarias (103-107), la tendencia general hacia modos de entretenimiento más sedentarios (108-112) o la restricción del sueño (102, 113-117) colaboran en la génesis de esta pandemia.

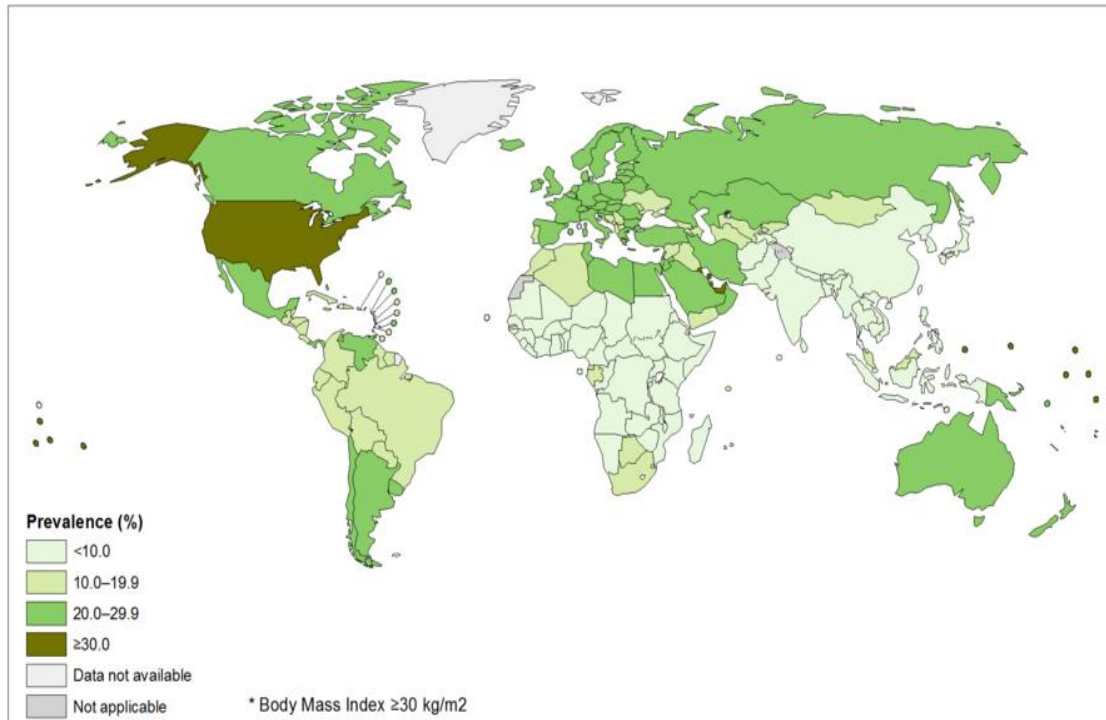


Figura 4.a. Prevalencia mundial de la obesidad en varones mayores de 18 años según los datos de la OMS del año 2014 (118).

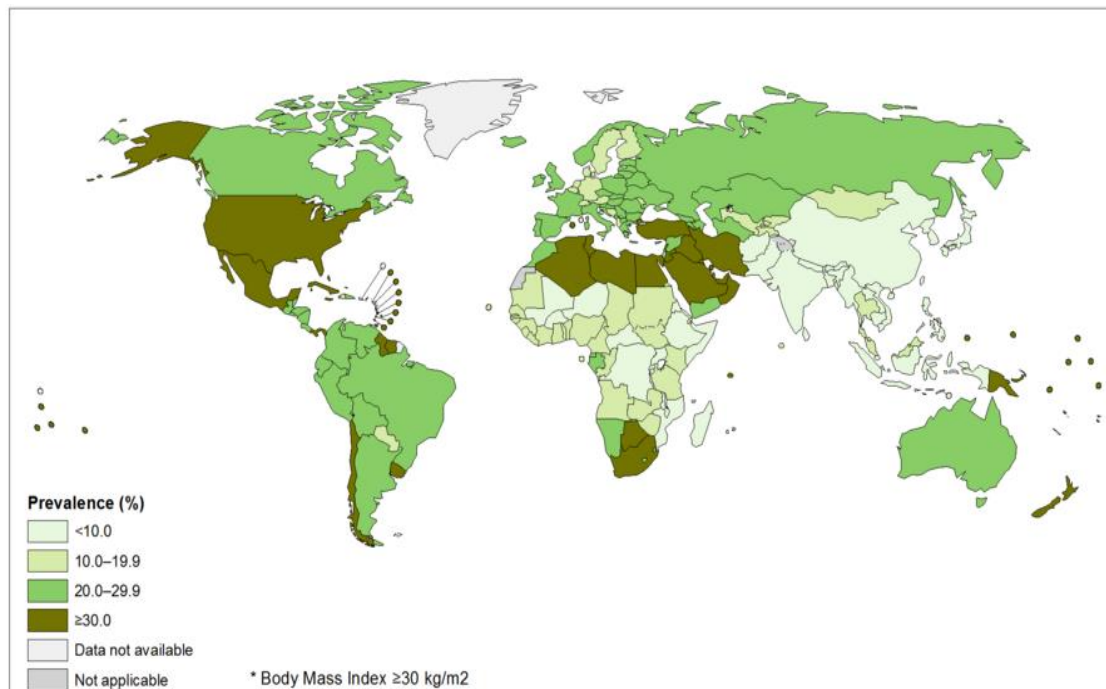


Figura 4.b. Prevalencia mundial de la obesidad en mujeres mayores de 18 años según los datos de la OMS del año 2014 (118).

Actualmente la obesidad es un problema frecuente, serio y en aumento. Evidencias epidemiológicas demuestran que alrededor de 1.100 millones de personas en el mundo tienen un peso superior al saludable.

En 2001, la OMS ya hablaba de la obesidad como una epidemia global, situando a esta entidad como la segunda causa de mortalidad evitable después del tabaco (2).

Un agravante de esta pandemia es su tendencia en las últimas décadas a afectar a niños y adolescentes (119). Estos niños con sobrepeso presentan una gran probabilidad de convertirse en adultos obesos, con mayor probabilidad de presentar a edades tempranas diabetes, enfermedades cardiovasculares, muerte prematura y discapacidad (2).

La prevalencia de obesidad en Estados Unidos se sitúa en torno a un 35% (120, 121), con más de un 50% de población adulta presentando obesidad abdominal (122) y aproximadamente un 5% obesidad mórbida (121, 123). En ese país, la prevalencia de la obesidad se mantuvo estable de 1960 a 1980 y sufrió un importante incremento a partir de este momento hasta principios de la década del 2000, incrementándose desde un 20% inicial hasta un 30% actual (124, 125). Esta velocidad de crecimiento se ha frenado en las últimas décadas e incluso podría haberse estabilizado (121). Esta misma tendencia parece haberse repetido también a nivel global (121).

En Europa, la tasa global de obesidad es algo menor, siendo del 21,5% en hombres y del 24,5% en mujeres (126), variando en los diferentes países (127-130), y alcanzando una cifra global de unos 135 millones de obesos entre la población Europea (21).

OBESIDAD EN ESPAÑA

Las grandes fuentes estatales y estudios realizados en nuestro país en la última década como estrategia NAOS (131) o los estudios ALADINO (132), ENRICA (128) y ENPE (133), ponen de manifiesto un incremento de la prevalencia de obesidad en la última década desde cerca de un 15% (131, 134) hasta más de un 20% (Figuras 5 y 6). Un 4,2% de los casos corresponde a obesidad grado II y un 1,2% de obesidad mórbida o grado III (128). Esta prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, salvo en el estrato de edad superior a los 65 años (128), disminuye con el nivel educacional, aumenta con la edad y parece darse con más frecuencia en las regiones del sur de España, como Murcia o Canarias (128, 131, 134). Además, el 36% de la población española adulta presenta obesidad central con perímetro de cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres (128).

Por su parte, el sobrepeso parece haberse mantenido estable en algo menos de un 40% en estas últimas décadas (128, 131, 134), situándose el IMC medio de la población española en 26,9 kg/m² (27,4 en hombres y en 26,3 kg/m² en mujeres) (128).

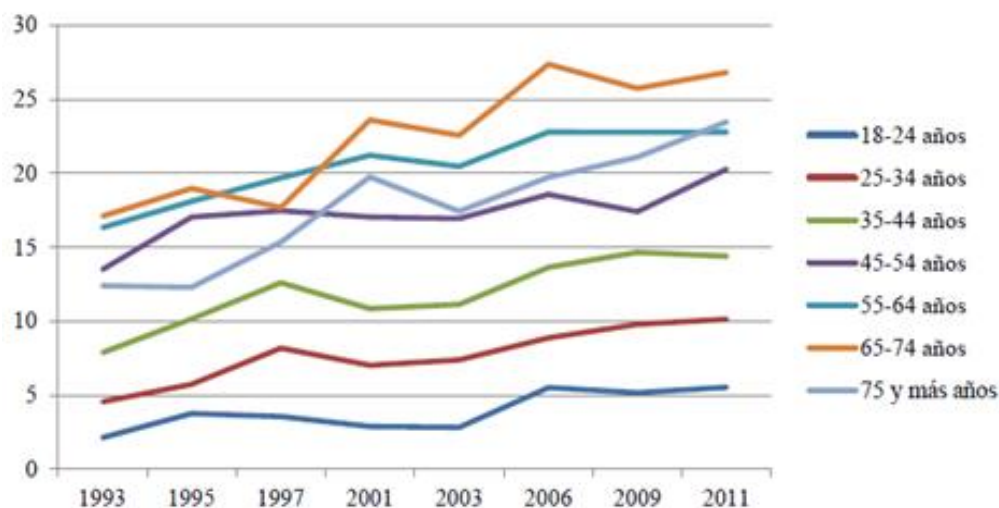


Figura 5. Evolución de la prevalencia de obesidad en adultos en España de 1993 a 2011 (131).

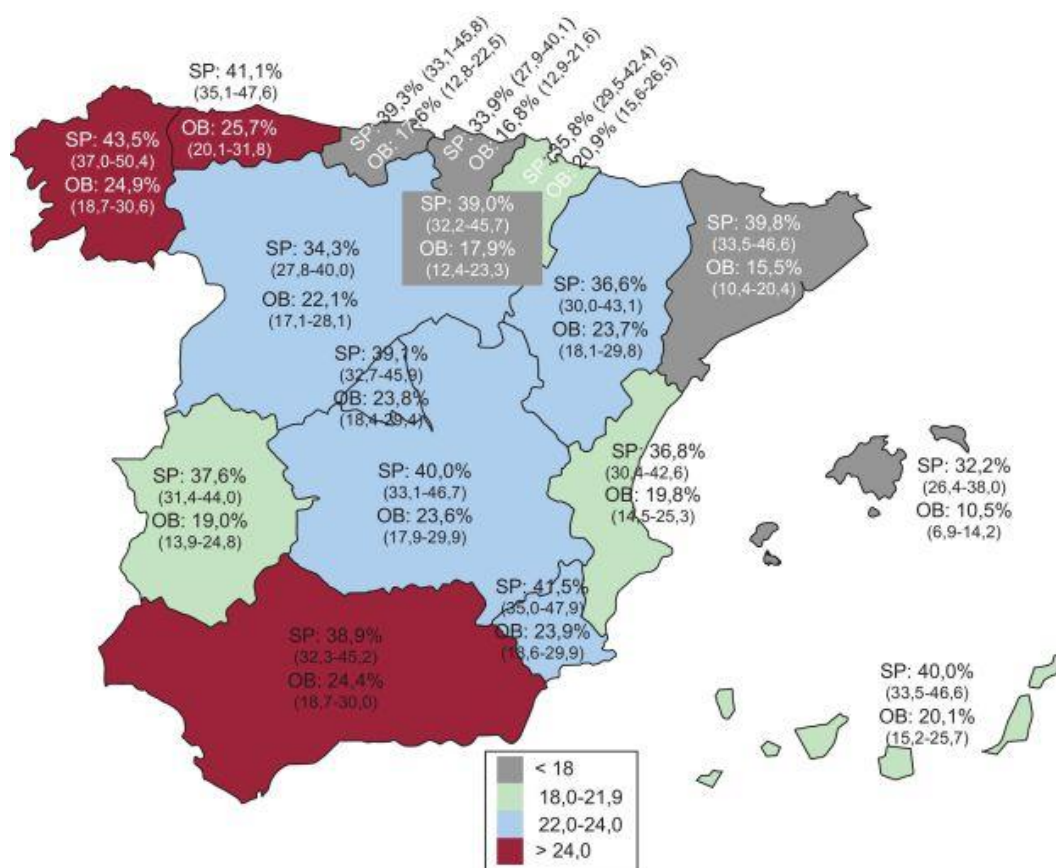


Figura 6. Prevalencia de sobrepeso y obesidad por comunidades autónomas en España en 2016. Estudio ENPE (Encuesta Nutricional de Población Española) (133).

Estos datos muestran que la prevalencia de obesidad en población adulta en España es intermedia, situándose entre los países de prevalencia más alta, como EEUU o del Este de Europa, y los de menor prevalencia como Australia, Francia o Norte de Europa (2).

Sin embargo, estamos entre los países con mayor tasa de obesidad infantil de Europa (131), incrementándose su prevalencia en los últimos años desde algo más del 9% en 2007 (131) hasta cerca del 18% actual (132).

1.4. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD.

La obesidad provoca un aumento de mortalidad y una disminución de la esperanza de vida al producir un incremento de graves comorbilidades entre las que podemos encontrar la enfermedad cardiovascular (CV), diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemias, ciertos tipos de cáncer, estados protrombóticos o la apnea del sueño (135, 136).

1.4.1-OBESOS METABOLICAMENTE “SANOS”

Durante mucho tiempo se ha postulado la existencia de obesos metabólicamente “sanos”, con un menor riesgo CV (137). A pesar de que no existen criterios estandarizados (138), se estima que la prevalencia de este fenotipo de obesidad sin Factores de Riesgo CV (FRCV) oscilaría entre 6 y 41% de la población obesa (137, 139, 140).

Diversos estudios (140-142) han demostrado que, aunque a corto plazo si puede existir esta diferencia en el riesgo CV (141), por encima de los 10 años de seguimiento el riesgo CV y la mortalidad global y CV (139) se iguala entre ambos fenotipos de obesidad. Estos obesos “metabólicamente sanos” no serían más que la expresión precoz de la obesidad sin suficiente grado de adiposidad o tiempo de evolución para que dichos FRCV se manifiesten, pero con una similar mortalidad a largo plazo (140). Ambos fenotipos de obesidad se sitúan de manera solapada a lo largo de un mismo espectro fisiopatológico (138).

Si bien es cierto que a corto plazo estos obesos “sanos” podrían tener un riesgo intermedio a nivel CV (141), existen otras morbilidades de la obesidad como el cáncer, el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS), el dolor crónico, el impacto psicosocial o la artritis que, ya desde el inicio, impactan en la morbilidad y calidad de vida (138, 143) de este fenotipo de obesos, alcanzando niveles similares de mortalidad global (139).

Estos obesos “sanos” ya mostrarían alteraciones precoces en marcadores de riesgo CV preclínico, como el grosor carotídeo de la íntima-media (*intima-media thickness*, IMT) o las calcificaciones coronarias, incluso desde antes de que se expresen otros FRCV o aumente la morbimortalidad (141).

A la vista de estos datos, podemos concluir que no parece que existan obesos verdaderamente sanos a nivel CV ni globalmente, y que se debe procurar la pérdida de peso en todo paciente obeso.

1.4.2-MORTALIDAD Y PÉRDIDA DE AÑOS DE VIDA:

La asociación de la obesidad a la enfermedad y mortalidad es conocida desde la antigüedad (144). Muchos grandes estudios epidemiológicos han estudiado la asociación entre obesidad y mortalidad (8, 145-155), comprobando un aumento de mortalidad por todas las causas de alrededor de un 12-25% (156) e incluso mayor en pacientes con obesidad grave (149).

La obesidad es un problema creciente a nivel mundial que acarrea un incremento de la morbilidad y la mortalidad, incluidos el ictus, la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y la muerte cardiovascular, independientemente de otros FRCV (157). Sólo en Estados Unidos se contabilizan unas 300.000 muertes anuales relacionadas con la obesidad, suponiendo un coste sanitario de más de 100.000 millones de dólares, y causando un exceso de mortalidad anual atribuible de entre 100.000 y 350.000 personas (158, 159). Entre las causas de este aumento de mortalidad encontramos la diabetes mellitus (DM), el daño renal, la cardiopatía isquémica, el ictus o el incremento de las neoplasias (8, 160, 161); además de un incremento de mortalidad propio de la misma obesidad (140, 155).

El impacto de la obesidad y sus enfermedades asociadas no es igual en todos los grupos de población y diversos factores, como la edad de aparición de obesidad, modulan su efecto sobre la mortalidad. Se produce un mayor impacto de la obesidad en la mortalidad cuanto menor es la edad y mejor el estado de salud en el momento de su aparición, mitigándose su efecto con la edad (147, 161, 162). Dependiendo de su grado y de la edad en que comience, la obesidad limita la esperanza de vida de seis a catorce años, lo que supone una reducción del 5 al 7,5% de la expectativa de vida de un individuo (161). La impronta de la obesidad es tal, que se estima que su impacto sobre la esperanza de vida superará a los beneficios del abandono del tabaquismo (163). También se ha sugerido que si no se consiguiese limitar su expansión se podría poner fin al aumento continuo de la esperanza de vida observado en los dos últimos siglos (164). No obstante, otros autores señalan que el diagnóstico precoz y el mayor control de los FRCV ha conseguido frenar el incremento de la mortalidad asociada a la obesidad (159, 165).

1.4.3-ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

1.4.3.1-FRCV CLÁSICOS.

Grandes estudios se han dirigido a conocer el impacto de los tres factores de riesgo CV clásicos -hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL) y DM- en la morbilidad del paciente obeso y su relación con la aparición de eventos CV mayores en esta población (7, 166-168). Estos estudios, que han incluido muestras amplias, largos tiempos de seguimiento y un gran número de eventos, han mostrado que el impacto de estos 3 factores suponen de forma conjunta en torno al 50% de exceso de riesgo CV en esta población (136, 168), siendo responsables del 46% de exceso riesgo de enfermedad coronaria y del 76% de ictus (168). Tan es así, que el conocimiento de estos 3 parámetros resulta de mayor valor pronóstico que el conocimiento de otros parámetros antropométricos ampliamente usados como el IMC o el perímetro de cintura (7). El impacto relativo de estos factores parece disminuir con la edad (167) y el grado de obesidad (168).

De manera individual, el factor de mayor impacto y más relacionado con la obesidad resulta la HTA, siendo responsable de un exceso de riesgo de enfermedad coronaria del 31% y del 65% para el ictus (167, 168). Supera el impacto conjunto de DM y DL en enfermedad coronaria (168), es un factor no controlado en un alto porcentaje de pacientes (136) y aumenta de forma proporcional al incremento de IMC (167). La DM y la DL suponen cada una en torno a un 10-15% del aumento de riesgo de enfermedad coronaria, siendo menor su impacto en la incidencia de ictus (167, 168). Por todo ello, el tratamiento de estos tres FRCV de forma conjunta supone una importante mejora en el riesgo CV en estos pacientes (136). Sin embargo, el impacto de la obesidad en el aumento de riesgo CV no puede ser completamente explicado por la presencia de estos tres factores (136, 168). En su ausencia, la obesidad *per se* se asocia a un aumento de riesgo de enfermedad coronaria del 39% y de ictus del 14% (168). Este aumento del riesgo CV se puede deber a la disfunción endotelial, trombofilia, aumento del tono simpático, estrés oxidativo, estado cardiorrespiratorio e inflamación sistémica (136, 169), que adquieren mayor importancia cuanto mayor es el grado de obesidad.

1.4.3.2-SÍNDROME METABÓLICO.

Independientemente de la controversia que siempre ha acompañado a la definición del término síndrome metabólico (SM) acerca de si se trataba o no de un verdadero síndrome, no cabe duda de que la presencia conjunta de estos factores metabólicos incrementa de forma llamativa el riesgo CV de un individuo (170). A pesar de que ya desde 1923

aparecen distintas definiciones de la agrupación de diferentes patologías metabólicas en un mismo individuo (170), no es hasta 1998 cuando se define por primera vez el síndrome metabólico por el grupo de DM de la OMS (171). Esta primera definición de SM fue modificada en 2001 por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP-III), y en 2005 por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y Asociación Americana del Corazón (AHA) del Instituto Nacional de Salud Americano (*National Heart, Lung and Blood Institute*) (171).

Como refleja la Tabla 4, las diferentes definiciones coinciden en la asociación de obesidad central, la elevación de la tensión arterial (TA), DL y la alteración del metabolismo hidrocarbonado, pero difieren en sus puntos de corte y en el valor que conceden a cada uno de estos parámetros.

Tabla 4. Criterios de síndrome metabólico.

	TAS/TAD (mmHg)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	CINTURA (cm)	GLUCOSA (mg/dl)
OMS	>140/90	>150	< 35 ♂ - 40 ♀	IMC >30	DM o preDM*
ATP-III	>130/85	>150	< 40 ♂ - 50 ♀	>102 ♂ - 88 ♀	>110
AHA	>130/85 **	>150 **	< 40 ♂ - 50 ♀**	>102 ♂ - 88 ♀	>100**
IDF	>130/85 **	>150 **	< 40 ♂ - 50 ♀**	>94 ♂ - 80 ♀	>100**

TAS: Tensión Arterial Sistólica;

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

OMS: alteración metabolismo hidrocarbonado obligatoriamente y otros 2 criterios más

ATP-III y AHA: 3 criterios cualesquiera de los 5

IDF: criterio cintura obligatoriamente y 2 criterios más.

*: glucemia basal alterada, microalbuminuria, intolerancia a hidratos de carbono

** : Incluye a los pacientes que requieren fármacos para control del parámetro.

La prevalencia del SM aumenta con la obesidad (172), situándose entre el 10-25% de la población general (173, 174). En población española su prevalencia es del 22.7%, existiendo marcadas diferencias interregionales (173, Figura 7).

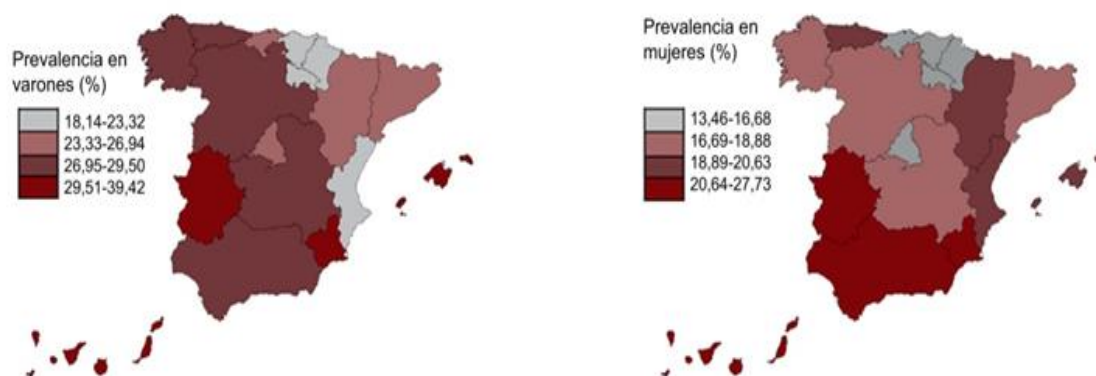


Figura 7. Prevalencia de síndrome metabólico en población española de 18 y más años en 2008-2010. Las comunidades autónomas aparecen clasificadas en cuartiles de prevalencia. Análisis estandarizados por sexo y edad. Modificado de (175).

Grandes estudios poblacionales como el de Isomaa (170) o Lakka (173) han demostrado que en población adulta, independientemente de sus comorbilidades metabólicas previas, la presencia del SM aumenta el riesgo de eventos CV mayores, en especial de enfermedad coronaria. Además, la presencia de SM aumenta la mortalidad global unas 3 veces y la mortalidad CV entre 3 y 6 veces según criterios diagnósticos, comorbilidades y FRCV previos (170, 173).

El estudio de Arnlov, con un seguimiento de 30 años, puso de manifiesto que el impacto del exceso de peso es más importante que la presencia o no de SM en el riesgo de morbilidad CV a largo plazo pero que, a pesar de ser así, el SM empeora el pronóstico dentro de cada nivel de peso, siendo ambos por sí solos factores independientes de riesgo de morbilidad CV (176).

Se puede concluir que la obesidad es un factor de riesgo independiente de eventos CV mayores, de mortalidad CV y de mortalidad global. Dicho riesgo se ve potenciado por la presencia conjunta del síndrome metabólico, multiplicando el riesgo CV del individuo obeso (176).

1.4.3.3-ENFERMEDAD CORONARIA E ICTUS.

El incremento mundial de los eventos CV mayores, que ha conducido a situarlos como la primera causa de mortalidad (177), está asociado al aumento de la prevalencia de obesidad (167, 178, 179). El excesivo depósito de grasa y la alteración del perfil metabólico, inflamatorio y hemodinámico de la obesidad y el sobrepeso provocan numerosas adaptaciones de la estructura y función cardíaca que predisponen al individuo obeso a la enfermedad coronaria, el fallo cardíaco e incluso a la muerte súbita (135). Esto implica que por cada incremento de 1 kg/m² de IMC aumente la prevalencia de la ICC

entre un 5 y 7% (180, 181). Además, la obesidad somete al corazón a un mayor esfuerzo y estrés al aumentar el consumo de O₂ y el volumen circulante, y al producir una vasoconstricción generalizada por el consumo de óxido nítrico derivado del estrés oxidativo y la inflamación sistémica (135). Todo ello hace de la obesidad el mayor factor de riesgo (FR) modificable para enfermedad coronaria (169, 182).

De manera similar, la obesidad y el sobrepeso aumentan la incidencia de ictus isquémicos y hemorrágicos, llegando a duplicarse el riesgo en el caso de la obesidad. Por cada unidad que aumenta el IMC aumenta un 4% el riesgo de ictus isquémico y un 6% el de ictus hemorrágico (183, 184). Es reseñable que algunos estudios señalan a la obesidad *per se* como un FR de ictus e independiente, por tanto, de la presencia o no de otros FRCV clásicos (185).

En su conjunto, la obesidad es responsable de un aumento del 69% de riesgo de enfermedad coronaria y de cerca del 50% de ictus (166, 168).

1.4.3.4- OTRAS MORBILIDADES CV DEL OBESO.

La obesidad es el FR modificable más importante para el SAHS y la primera causa de insuficiencia respiratoria e Hipertensión Pulmonar (HTP) en este tipo de pacientes (135). Los pacientes obesos tienen mayor demanda de O₂ y de ventilación, mayor trabajo respiratorio y ventilatorio, ineficacia de músculos respiratorios y disminución de volumen de reserva espiratoria y funcional. Todo ello frecuentemente conduce a la hipoventilación y a un desbalance entre ventilación y perfusión, lo que hace de la obesidad una causa clásica de hipoventilación alveolar.

El SAHS repercute en el sistema CV y asocia HTA, arritmias nocturnas, inflamación sistémica, HTP y fallo de ventrículo derecho, contribuyendo así al aumento del riesgo de mortalidad CV (135). Por otra parte, la alta presión de llenado cardíaco, la sobrecarga del sistema linfático y el aumento del volumen intravascular, unido a la movilidad reducida de los pacientes obesos y la consiguiente reducción de la función de bombeo de la musculatura, causa estasis venoso en los miembros inferiores. Si a esto unimos el estado protrombótico de la obesidad por aumento de sustancias como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo uno (PAI-1) o el fibrinógeno, desemboca en la aparición de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y otros procesos tromboembólicos. La obesidad se ha asociado a TEP en ambos sexos, siendo la obesidad mórbida un factor independiente de muerte por TEP (135).

1.5 OBESIDAD Y ATEROGÉNESIS.

El proceso aterogénico que se produce en la obesidad viene condicionado por la estrecha relación de esta patología con la insulino-resistencia (IR), el estrés oxidativo, la inflamación y el estado protrombótico.

1.5.1-INFLAMACIÓN.

La inflamación es un importante nexo entre obesidad y aterogénesis (186). Además de los adipocitos, el tejido adiposo está compuesto por otras células que contribuyen a su función y desarrollo. Algunas de ellas están estrechamente relacionadas con la inflamación como los macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células vasculares (187).

Una característica diferenciadora del tejido adiposo del obeso es la existencia de una mayor infiltración de macrófagos que se relaciona con un estado proinflamatorio y de IR (187). La intensidad de dicha infiltración es proporcional al grado de adiposidad (188) y disminuye con la pérdida de peso (189). También es mayor en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo, lo que confiere a aquel una mayor capacidad inflamatoria y una mayor asociación con la morbilidad CV (190).

Se considera que el factor desencadenante de este ambiente proinflamatorio es la sobrecarga lipídica de los adipocitos y su consiguiente hipertrofia. Esta hipertrofia, junto con el ambiente hipóxico que condiciona, produce el aumento de la expresión del factor quimiotáctico de macrófagos (MCP-1) por los adipocitos, lo que conduce a la llegada de nuevos macrófagos circulantes al tejido adiposo. Si se perpetúa la sobreingesta obesógena, los macrófagos que infiltran progresivamente el tejido adiposo liberan cantidades crecientes de TNF α y otras citoquinas inflamatorias que autoperpetúan el estado inflamatorio local. Otros cambios condicionados por este círculo vicioso son el descenso de adiponectina o el aumento de la liberación de ácidos grasos libres (FFA). Las consecuencias posteriores son la extensión sistémica de la inflamación, la aparición de IR, la generación de estrés oxidativo y la inducción de un estado protrombótico sistémico (Figura 8). Estos mecanismos son causa de daño endotelial que es un elemento nuclear de la aterogénesis que afecta a arterias de mediano y gran calibre (169, 188, 191, 192).

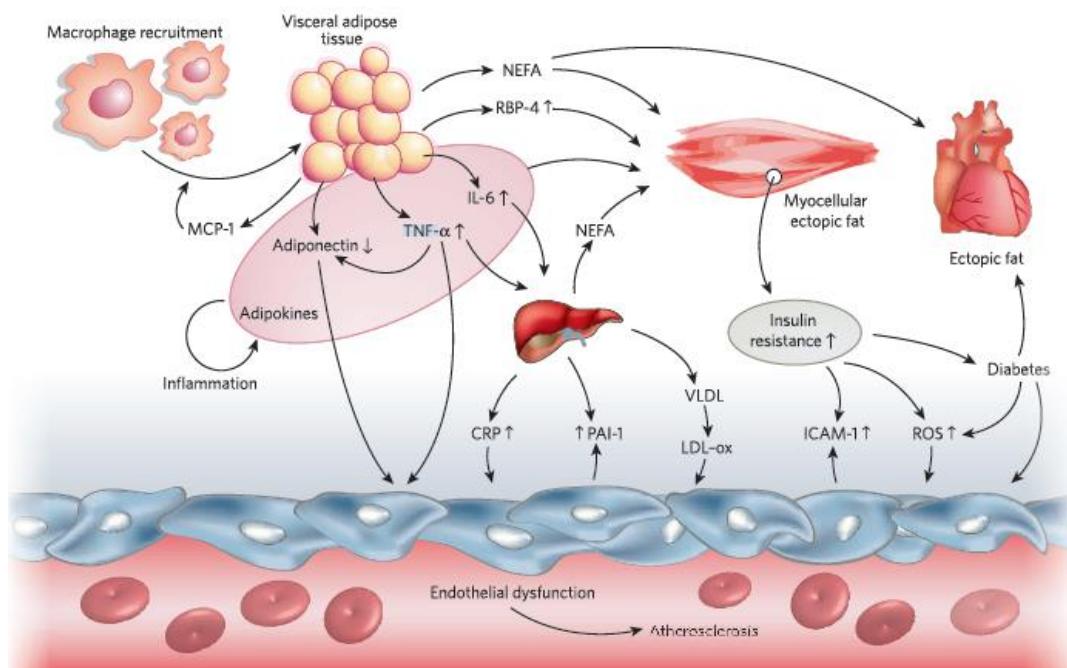


Figura 8. Papel de la inflamación en la aterogénesis asociada a la obesidad. Mecanismos implicados (169). Abreviaturas: CRP: proteína c reactiva; ICAM-1: molécula de adhesión celular 1; IL-6: interleucina 6; LDL: lipoproteína de baja densidad; MCP-1: factor quimiotáctico de macrófagos; NEFA: ácidos grasos no esterificados libres; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1; RBP4: proteína ligada al retinol 4; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

- **TOLL-LIKE RECEPTORS.**

Los *Toll-like receptors* (TLR) son una superfamilia de 11 receptores inmunológicos transmembrana que participan en el reconocimiento y la respuesta inmunológica innata intestinal (193). Su respuesta es inducida tanto por patógenos (PAMP: *pathogen associated molecular pattern*), como por señalizadores internos de peligro (DAMP: *damage associated molecular patterns*). Una vez que los TLR se activan provocan la generación de varias proteínas mediadoras de vías intracelulares que conducen a la inflamación e IR (193).

En la Figura 9 se esquematiza el papel de los TLR en los mecanismos implicados en el estado de inflamación local generador de IR asociados a la obesidad expuesto en los párrafos precedentes.

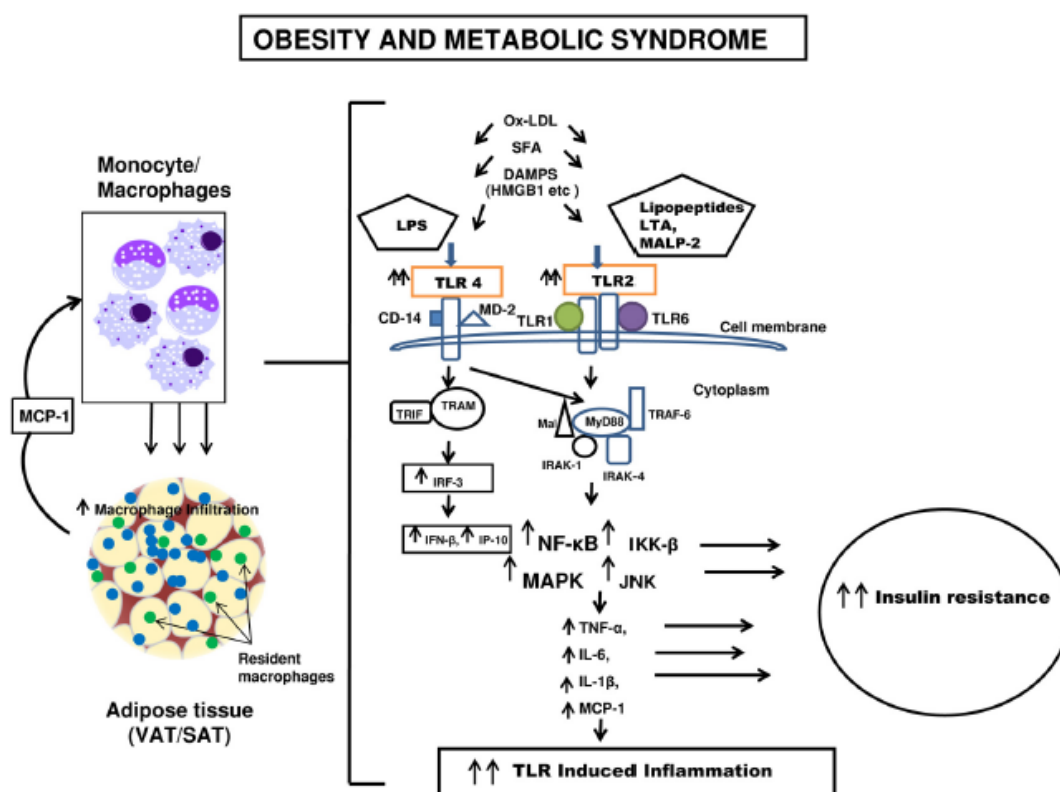


Figura 9. Esquema explicativo del papel de TLR2 y TLR4 en la inflamación e IR de la obesidad y el SM, y sus rutas metabólicas. Macrófagos residentes representados en verde, y macrófagos llegados por el proceso inflamatorio en azul. Abreviaturas: *DAMP*: señalizadores de daño molecular; *JNK*: quinasas *c-Jun N-terminal*; *IKKB*: quinasa *IkappaB*; *IL1β*: interleucina 1β; *IL6*: interleucina 6; *IRF-3*: factor 3 regulador de interferón; *IRS-1*: sustrato del receptor de insulina; *LTA*: ácido lipoteicoico; *LPS*: lipopolisacáridos; *MALP*: lipopéptido del macrófago activado; *MAPK*: proteína quinasa mitógena activada; *MCP*: factor quimiotáctico de macrófagos; *NF-κB*: Factor nuclear κB; *Ox-LDL*: LDL oxidada; *TLR*: toll-like receptor; *TNFα*: factor de necrosis tumoral α, *TRAF-6*, factor 6 asociado a TNF (193).

Los distintos subtipos de TLR responden a diversos nutrientes como lípidos de la luz intestinal, LDL oxidada (194-196) y antígenos de patógenos intestinales que conducen, por diversas vías intracelulares, a la activación del factor nuclear-κB (NF-κB) y a la síntesis de citoquinas inflamatorias como IL6, TNFα, MCP1, IL1β, así como a la liberación de proteína 10 inducible por INFγ y la de INF tipo 1 (197, 198). Además, en la obesidad existe un aumento de la permeabilidad intestinal y cambios en la microbiota que permiten un mayor paso de endotoxinas intestinales que, actuando sobre estos receptores TLR, producen mayor inflamación e IR (199-204).

Estos receptores, y especialmente los tipos TLR 2 y 4, han sido implicados como agentes causales de la inflamación, la IR, la aterogénesis y el riesgo CV asociado a la obesidad y el SM (193). Su expresión disminuye con la reducción de la ingesta y los hábitos de vida saludables.

- **TWEAK.**

El factor de necrosis tumoral inductor leve de la apoptosis (TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) es un miembro de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral que participa en múltiples funciones celulares que incluyen la proliferación, migración, diferenciación, angiogénesis, apoptosis e inflamación (205). Se trata de una proteína transmembrana de 27 kDa (mTWEAK) de la cual se genera una variante soluble de 18 kDa (sTWEAK) por proteólisis intracelular (206). Ambas isoformas son biológicamente activas y capaces de unirse a su receptor, el factor fibroblástico de crecimiento inducible 14 (Fn14), a través del cual activan NF- κ B activando así las funciones de TWEAK antes mencionadas (205, 206).

Se ha demostrado la implicación del sistema TWEAK/Fn14 en la génesis, progresión y ruptura de la placa aterosclerótica. Así, la expresión de Fn14 es casi ausente en la pared arterial sana y profusa en células musculares e inflamatorias de la placa aterosclerótica, donde es estimulada por diferentes citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, mTWEAK es expresado en la pared arterial tanto de arterias sanas como patológicas (207). Adicionalmente, en estudios *in vivo* realizados en ratones *knockout* para el gen ApoE se ha descrito que la administración de sTWEAK aumenta el tamaño de la placa y que este efecto es inhibido por la administración de anticuerpos bloqueantes de esta citoquina (208). Análogamente, la delección del gen de TWEAK en este modelo frena el proceso aterosclerótico y aumenta la estabilidad de la placa (209).

Los niveles de sTWEAK descienden en diversos estados patológicos como la DM, la aterosclerosis, la enfermedad renal crónica y en procesos inflamatorios como la obesidad y el SM (210-212). Aunque se desconoce el motivo exacto, se piensa que estos niveles bajos podrían deberse a la sobreexpresión de Fn14 en la arteria aterosclerótica, lo que produciría un aclaramiento mayor del sTWEAK circulante conforme se desarrolla la aterosclerosis en la red vascular (211). Este concepto se ilustra en la Figura 10. Además, otros factores como la sobreexpresión del receptor scavenger CD 163 en macrófagos ligados al proceso inflamatorio incrementaría su eliminación y colaboraría en el descenso de sus niveles (213).

Es destacable que la expresión de mTWEAK y de su receptor también está incrementada en el tejido adiposo subcutáneo y visceral de los pacientes con obesidad mórbida (210, 214). Sin embargo, estos estudios *in vitro* han mostrado un comportamiento paradójico y contradictorio de TWEAK en este tejido. Así, aunque sTWEAK tiene un efecto proinflamatorio en adipocitos de pacientes con obesidad mórbida incrementando la expresión de IL6 y de MCP1 (214), por el contrario induciría una disminución de la expresión de IL6 e IL8 inducida por TNF α al interferir su activación de NF- κ B. Al ser el efecto de TNF α más potente que el de sTWEAK, el efecto neto sería parcialmente inhibitorio en este contexto (210, 212). Estos datos sugerirían que sTWEAK tendría un efecto inflamatorio a nivel vascular, donde participaría en el proceso de aterogénesis, pero

se convertiría en antiinflamatorio en el tejido adiposo al competir con la señalización intracelular de una citoquina inflamatoria más potente como es $\text{TNF}\alpha$. Según esta hipótesis, los bajos niveles de sTWEAK en pacientes con obesidad contribuirían a amplificar el efecto inflamatorio de $\text{TNF}\alpha$ a nivel tisular y sistémico (210, 212). No obstante, falta por definir un modelo satisfactorio para explicar las contradicciones expuestas. En cualquier caso, la cirugía bariátrica eleva o revierte los bajos niveles de sTWEAK en la mayoría de los pacientes intervenidos (210) y existe un acuerdo que el descenso de sTWEAK podría ser un buen biomarcador de enfermedad cardiovascular (211).

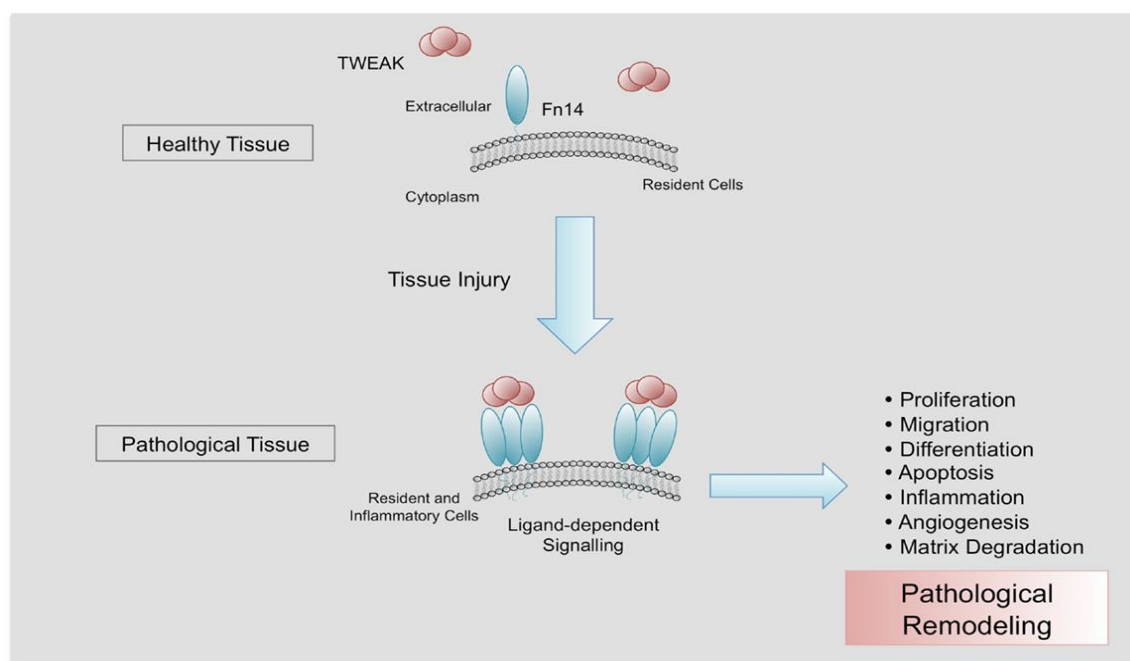


Figura 10. Niveles plasmáticos relativos de sTWEAK en estados patológicos y su posible relación con su captación por la sobreexpresión de Fn14 en el tejido dañado (211).

1.5.2-INSULINO RESISTENCIA.

El tejido adiposo es uno de los más sensibles e íntimamente relacionado con la acción de la insulina (215). Tras la unión de la insulina a su receptor, este se autofosforila y se une a las diferentes isoformas del sustrato del receptor de insulina (IRS). Los IRS sirven de anclaje a diversas proteínas que dan origen a dos rutas metabólicas. La primera de ellas está encaminada a la captación de glucosa y comienza con la unión de la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K) que, a través de una cascada de señalización intracelular, conduce a la activación de AKT y a la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana celular. La segunda vía comienza con la unión de la proteína kinasa mitogénica activada (MAPK) a IRS y conduce a la proliferación celular, la carcinogénesis, la síntesis de colesterol y la aterogénesis (Figura 11) (216-218). Cabe mencionar que el incremento de los niveles de insulina se acompaña de una disminución de sus receptores y

desensibilización de vías postreceptor que afecta casi exclusivamente a la ruta metabólica de PI3K (215). Esto produce que en estados de IR, la hiperinsulinemia compensadora desvíe su actividad hacia la vía mitogénica de MAPK favoreciendo, como se ha dicho, la aterogénesis, la síntesis de colesterol y la cancerogénesis (216).

En el paciente obeso, el exceso de adipocitos llevados al límite de su carga adiposa produce una cascada de adipoquinas y productos inflamatorios que desencadena un gran aumento de la IR en hígado y músculo. Esto conduce a una excesiva producción y una escasa degradación de los FFA (169), que a través de PKC θ inhiben también la señalización de PI3K contribuyendo al aumento de la IR (219). Este mismo exceso de FFA acaba depositándose en diversos tejidos como el hígado, el músculo estriado, los miocardiocitos y la célula β ; causando su disfunción y la activación de TLR4. A su vez esto conduce a la activación de NF- κ B y a la producción de citoquinas como TNF α o IL6 que aumentan aún más la IR, completando de esta manera el círculo entre obesidad, inflamación, aumento de los FFA e IR (216, 220).

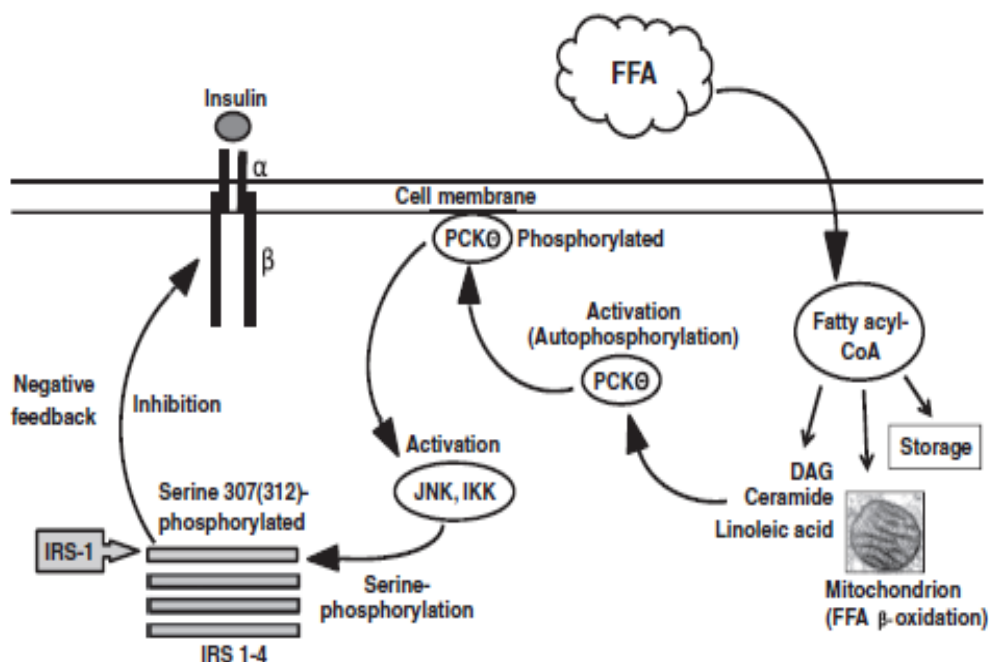


Figura 11. Interferencia de los FFA en las rutas metabólicas de la insulina (219). Abreviaturas: DAG: diacil glicerol; PKC θ : protein quinasa C subtipo θ ; JNK: Jun quinasa; IKK: inhibidor κ B quinasa; IRS: sustrato del receptor de insulina.

• ADIPONECTINA.

Se trata de un polipéptido de 30kDa sintetizado casi exclusivamente en adipocitos diferenciados. Su secuencia es altamente homóloga al colágeno, con un dominio globular similar al factor C1q del complemento (221-224) y estructura terciaria similar a TNF α

(225). Puede formar trímeros o hexámeros estables, encontrándose las 3 formas en plasma en niveles elevados (187).

La adiponectina, a diferencia de las numerosas adipocinas inflamatorias, es la única que se expresa en mayor cantidad en los adipocitos normofuncionantes de personas delgadas y que está disminuida en los adipocitos disfuncionantes del obeso (187). Protege contra las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y produce un mejor perfil metabólico con una mayor insulino sensibilidad independientemente de la pérdida de peso (226-228). Ello se debe a que favorece una mayor oxidación de FFA no esterificados disminuyendo así sus niveles sanguíneos (229, 230); también reduce los niveles de glucosa al facilitar su oxidación e inhibir la gluconeogénesis hepática (187, 231, 232). Adicionalmente, modula la función, número y el fenotipo de los macrófagos contribuyendo al control de la inflamación (187). En este sentido, adiponectina inhibe la transformación de los macrófagos en células espumosas mediante la supresión del receptor scavenger clase A (233); además, actúa como co-receptor de macrófagos y células apoptóticas, facilitando la captación precoz de éstas últimas y orientando la diferenciación de los macrófagos a un patrón de activación antiinflamatorio tipo M2. Ello conduce a la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL10 (234), a una menor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (235) y de TNF α (236) así como a una menor activación de los TLR (237, 238).

En resumen, la adiponectina condiciona un tejido adiposo metabólicamente sano, de perfil antiinflamatorio y protector cardiovascular (187, 225, 226, 239-243). Por el contrario, su déficit conduce a la IR, a la intolerancia a la glucosa, al aumento de los ácidos grasos no esterificados, al incremento de la íntima vascular y a la proliferación muscular ante la lesión (229, 244).

- **SHBG (SEX HORMONE BINDING GLOBULIN).**

Se trata de una glicoproteína plasmática de 93.4-kDa secretada a circulación como dímero tras ser producida por los hepatocitos. Su principal función es la de unirse a las hormonas sexuales, controlando sus niveles circulantes, su aclaramiento y su biodisponibilidad en los tejidos diana (245, 246).

Por otra parte, además de esa acción en el control de la función de hormonas sexuales, los niveles bajos de SHBG han sido relacionados con la IR, la DM tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica y otros estados de IR como el SM o el síndrome de ovario poliquístico (245, 247, 248). Sus niveles disminuyen con la obesidad y aumentan notablemente tras la pérdida de peso producida por la cirugía bariátrica (248, 249).

Grandes estudios prospectivos, con más de mil pacientes y seguimiento superior a los 10 años, han demostrado que los niveles bajos de SHBG son un FR independiente de DM tipo 2 en ambos sexos y sólo parcialmente atribuible a la obesidad y la IR (250-252). Tres

grandes metaanálisis (253-255) han concluido que hay una asociación inversa entre los niveles de SHBG y el riesgo de desarrollar DM tipo 2, así como que ésta asociación es más fuerte en mujeres que en hombres y que aumenta con cada uno de los componentes del SM. Esta relación toma especial relevancia al mostrarse los niveles bajos de SHBG como un predictor extremadamente precoz del desarrollo de DM tipo 2 y SM, incluso cuando estas patologías no son sospechadas. El estudio de Glueck puso de manifiesto que los niveles bajos de SHBG en niñas de 14 años predecía el futuro desarrollo de SM 10 años más tarde (256). De manera similar, Kupelian mostró que los niveles de SHBG iniciales eran predictores del desarrollo de SM en una cohorte de varones no obesos, tras un seguimiento medio de 14 años (257). Además, independientemente de otros FRCV, los niveles bajos de SHBG se han asociado a la presencia de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas y a enfermedad arterial en personas mayores (258, 259). Así mismo, la asociación entre SHBG y SM parece encontrarse en las alteraciones de la expresión génica y en las rutas metabólicas del hepatocito, que se producen ante un excesivo consumo de monosacáridos (246).

En resumen, los niveles bajos de SHBG, más allá de su papel en el equilibrio de hormonas sexuales, son un predictor extremadamente precoz y sensible de DM tipo 2, SM y riesgo CV.

1.5.3-ESTRÉS OXIDATIVO.

El estrés oxidativo es uno de los mecanismos fundamentales que subyace en la génesis y progresión de la aterogénesis. Ocurre cuando la defensa antioxidante es incapaz de neutralizar las ROS y las especies reactivas de nitrógeno, debido al exceso de estas especies reactivas o a la disfunción del sistema antioxidante (260). Las ROS se producen por la fisiología celular normal al procesar moléculas con oxígeno. Se clasifican como radicales libres y como no radicales. Los radicales libres más frecuentes son el anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH^-) y, dentro de los no radicales, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

- **ANIÓN SUPERÓXIDO (O_2^-).**

Los aniones superóxido (O_2^-) se producen en gran número de procesos fisiológicos celulares como en los que interviene NADPH oxidasa, la xantina oxidasa o la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. Además, pueden ser transformados en H_2O_2 por la superóxido dismutasa (SOD) (260).

- **ANIÓN HIDROXILO (OH^-).**

Es el ROS más reactivo, capaz de iniciar la peroxidación lipídica a través del ataque a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA: *Poly-Unsaturated Fatty Acids*), ayudado por otros radicales de oxígeno como el radical hidroxiperoxilo (HOO) (260).

Los metales pesados reaccionan con los aniones superóxido (O_2^-) formando H_2O_2 por la reacción de Haber-Weiss, que seguidamente se convierten en iones hidroxilo (OH^-) por la reacción de Fenton. Estos OH^- junto a los PUFA originan radicales lipídicos que, junto al oxígeno, producen radicales peroxilo. Radicales que, si no son controlados por el sistema antioxidante, producen una reacción en cadena que genera hidroperóxidos lipídicos inestables que rápidamente se convierten en productos secundarios como malondialdehído (MDA) y 4 OH-2,3-nonenales (HNE); al mismo tiempo, y como se esquematiza en la Figura 12, los radicales peroxilo son capaces de perpetuar la cadena actuando sobre otros PUFA (260).

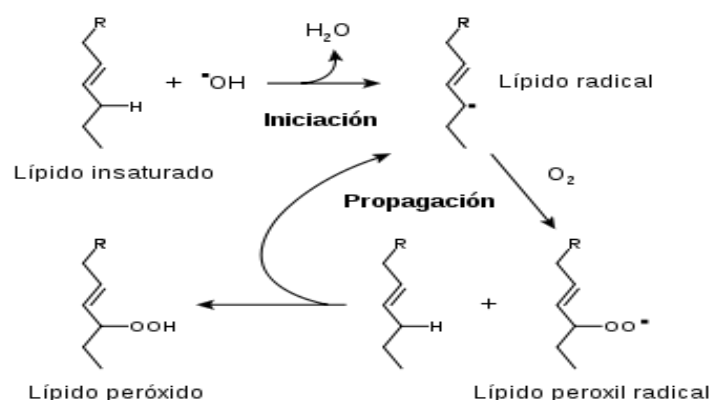


Figura 12. Esquema de la peroxidación lipídica.

• LDL OXIDADAS.

Las lipoproteínas plasmáticas, debido a su estrecha relación con el endotelio y la susceptibilidad de sus lípidos de superficie a ser oxidados, son excelentes sensores del estrés oxidativo en la pared arterial, siendo capaces de propagar el efecto oxidativo a través del sistema vascular (260). Numerosas células producen fosfolipasa A2 durante la inflamación, que cataliza la oxidación lipídica del LDL. La mieloperoxidasa secretada por los fagocitos activados oxida la L-tirosina a radical tirosilo. Los radicales así formados son sustituidos por los aldehídos que provienen de la peroxidación lipídica; aldehídos que sustituyen también a los residuos de lisina de la apoproteína B-100 de LDL. De esta manera, tanto la oxidación de lipoproteínas como de lípidos colabora en la producción de las LDL oxidadas. Cabe señalar que los estados proinflamatorios, como la obesidad, facilitan y aceleran este proceso de oxidación (261, 262).

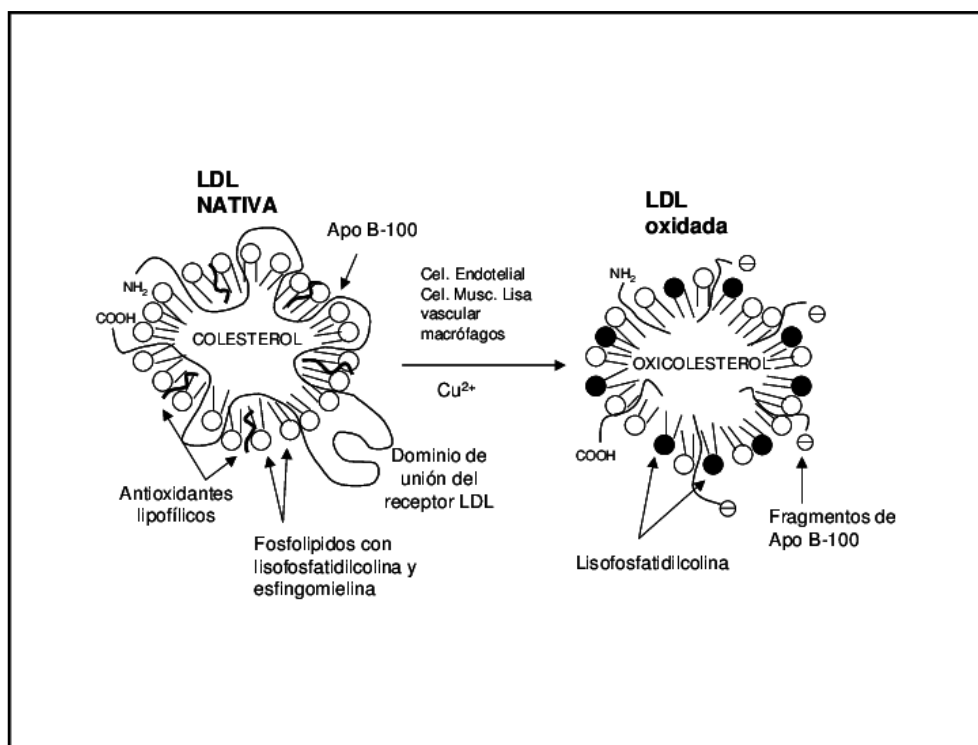


Figura 13. Representación de las modificaciones en la LDL en el proceso de oxidación (263).

Esta oxidación afecta “sólo” a unos 60-90 residuos de lisina de los 356 que existen en la Apo B-100. Se requiere la sustitución de al menos 60 residuos de lisina de Apo B-100 por aldehídos para que la LDL oxidada sea captada por las “células scavengers” (264). De esta manera, la LDL sólo contribuiría a la formación de lesiones ateroscleróticas cuando se encuentra oxidada (265, 266).

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio caracterizado por el acúmulo de colesterol y macrófagos en el espacio subendotelial y la matriz extracelular. La hipótesis del daño endotelial sugiere que este acúmulo es el elemento inicial que conduce a la formación de la placa de ateroma (267), la denudación del endotelio y su disfunción. La LDL oxidada es atrapada por transcitosis en el espacio subendotelial dañado, y debido a su tamaño forma agregados (260). Estas LDL oxidadas son captadas por los macrófagos del endotelio que atraen a más monocitos por la acción de MCP1, estimulando la captación de nuevas lipoproteínas para terminar formando células espumosas. Esto resulta tóxico para el endotelio que pierde su integridad perpetuando el círculo vicioso (260).

Por otra parte, los residuos de la descomposición peroxidativa de PUFA como HNE, reaccionan principalmente con residuos de lisina de las proteínas plasmáticas como ApoB-100 haciéndolas inmunogénicas y facilitando la creación de autoanticuerpos (260). Este LDL-HNE es generado a partir de la modificación de PUFA omega-6 por radicales libres y es un segundo mensajero tóxico, producto de los radicales libres de oxígeno que

puede dar lugar a la alteración de múltiples procesos biológicos tras reaccionar con péptidos, fosfolípidos y ácidos nucleicos (260).

La LDL oxidada presente en las lesiones ateroscleróticas ha sido implicada en su patogénesis (268, 269) y se eleva en individuos con elevado riesgo cardiovascular, siendo predictor de futuros eventos CV(260). El equipo de Holvoet (264) estudió la LDL oxidada en pacientes cardiopatas de mediana edad. Sus resultados demostraron la existencia de niveles altos de LDL oxidada en personas con alto riesgo CV y SM. También concluyó que los componentes del SM predicen un aumento de LDL oxidada independiente de los niveles totales de LDL. La LDL oxidada se mostró como predictor de eventos CV, cardiopatía isquémica e IAM. Este autor menciona incluso la posibilidad de que estas partículas puedan tener un efecto directo sobre el riesgo de IAM, más allá de su efecto en la progresión de la aterosclerosis. Además, este trabajo también demostró que los niveles altos de LDL oxidada se asocian a TG altos, HDL bajos y elevación de glucosa, insulina y HbA1c. Este aumento de LDL oxidada se correlacionó con un marcador subrogado de eventos CV como es el grosor de IMT (270).

LIPOPROTEINAS Y LA PROPAGACIÓN DEL DAÑO OXIDATIVO.

Además del LDL, que supone el 60% del colesterol plasmático, los TG contribuyen significativamente al flujo de PUFA. El aporte de TG de la dieta supera con mucho la capacidad de transporte de LDL, por lo que se requiere la participación de los quilomicrones y las VLDL. Durante el tiempo en que estas partículas ricas en TG se unen a la pared vascular para liberar FFA y monoglicéridos, se les transfieren ROS desde el subendotelio dañado antes de regresar a la circulación. Si es poca la cantidad de ROS cedida a la lipoproteína, los antioxidantes de la lipoproteína los neutralizarían y volvería a su forma original. Si pasa una cantidad media de ROS, esta carga volvería inmunogénica a la lipoproteína, generaría autoanticuerpos y el sistema inmune la eliminaría de circulación. En caso de que pase una gran cantidad de ROS a la lipoproteína, podría propagar su efecto cediendo sus ROS y convertirse así, de forma irreversible, en una LDL oxidada, que será captada por los macrófagos y los acabará transformando en células espumosas (260).

1.5.4-ESTADO PROTROMBÓTICO.

La obesidad es un factor independiente asociado a la trombosis debido a distintos procesos. La obesidad y el SM conducen a la hiperactividad plaquetaria y a la inhibición de la antiagregación causadas por el defecto de óxido nítrico y el aumento de expresión de moléculas de adhesión (271). En este contexto resulta de especial relevancia la pérdida de inhibición plaquetaria producida por la insulina (272). Además, la presencia del SM favorece la formación de coágulos de mayor densidad y este efecto se incrementa con

cada uno de los componentes del SM (273). Paralelamente, la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica inducida por la obesidad, aumentan la producción hepática de factores de coagulación (274).

- **FIBRINÓGENO.**

Sus niveles se han asociado en diversos estudios al SM y el estado inflamatorio sistémico (275, 276). En el obeso, el fibrinógeno y la fibrina forman depósitos extravasculares en los tejidos adiposo y hepático, que sirven como lugar de anclaje para los macrófagos. Esto confiere al fibrinógeno y la fibrina un importante papel en la inflamación sistémica, hepática y adiposa del paciente obeso. Estudios animales han mostrado que el bloqueo de esta propiedad de unión del fibrinógeno extravascular a las células inflamatorias disminuye la inflamación en sujetos obesos (277).

- **PAI-1: INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO I.**

PAI-1 es el principal inhibidor de la fibrinólisis y actúa a través de la inhibición del activador del plasminógeno, alargando la vida del coágulo y participando en la aparición de la lesión aterosclerótica (271, 278). En el tejido adiposo, PAI-1 es producido por diferentes tipos celulares, incluyendo preadipocitos, adipocitos maduros, células endoteliales, células del estroma y monocitos/macrófagos (279). La expresión de PAI-1 en el tejido adiposo está aumentada en la obesidad, siendo mucho más patente en la grasa visceral que en la subcutánea (280, 281). En consonancia, sus niveles plasmáticos se asocian fuertemente con la adiposidad visceral pero también con la IR, la diabetes, la aterogénesis y el riesgo cardiovascular (280-283). PAI-1 es también el principal factor protrombótico circulante en los pacientes con SM (284). La IR, a través de la activación de la vía MAPK por los niveles crónicamente elevados de insulina, es la principal causa que explica el aumento de la expresión del gen de PAI-1 y el aumento de sus niveles plasmáticos en pacientes con obesidad, SM y DM tipo 2 (285).

Paradójicamente, PAI-1 podría contribuir a al estado de IR. Así, se ha descrito que los ratones delecionados en PAI-1 ganan menos peso con la dieta rica en grasa, aumentan su gasto metabólico, disminuyen su adiposidad y aumentan su insulino sensibilidad (286-289). Por otra parte, hay ciertas evidencias que sugieren la implicación de PAI-1 en la aterogénesis. Así, los individuos portadores de un polimorfismo que afecta al promotor de PAI-1, causando un aumento de sus niveles plasmáticos, tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria (290), y sobreexpresan PAI-1 en sus placas ateroscleróticas (291). Sin embargo, el papel etiopatogénico que juega PAI-1 en la aterosclerosis no está claramente establecido. Sin embargo, está más clara su implicación en la formación del trombo en placas ateroscleróticas inestables, causando así la oclusión aguda arterial (292, 293).

En resumen, PAI-1 es un vínculo entre obesidad, IR y riesgo CV por su implicación en la hipercoagulabilidad. Sin embargo, podría también contribuir a la perpetuación de la IR y a la progresión del proceso aterosclerótico.

1.5.5- ATEROGÉNESIS.

- **LA PLACA DE ATEROMA.**

La aterogénesis es un proceso inflamatorio mucho más complejo que el simple depósito de lípidos en la pared vascular. Se da principalmente en arterias de gran y mediano tamaño. En la actualidad es la mayor causa de mortalidad en el mundo desarrollado.

Las fibras musculares no tienen el mismo origen embriológico en todo el árbol vascular, lo que implica distintos comportamientos y respuestas a los mismos estímulos. A ello se suma que los distintos tipos de tejido conectivo circundante modulan a su vez de forma distinta estas respuestas a la agresión (294). La aterogénesis no difiere en lo sustancial de otras inflamaciones crónicas producidas en otros órganos, al margen de la arquitectura, celularidad, aporte sanguíneo y linfático y tipo de agresión que caracteriza cada una de las patologías inflamatorias crónicas. Destaca en este caso que en la respuesta inflamatoria apenas participan los granulocitos, muy presentes en otros tipos de procesos inflamatorios. La aterosclerosis es una respuesta particular de ciertas arterias a la agresión, en la que cada fase de la lesión aterosclerótica corresponde a una fase del proceso inflamatorio crónico vascular (294).

La primera fase de la aterogénesis comienza con el depósito de ésteres de colesterol en los macrófagos de la íntima de las grandes arterias. Los cambios iniciales incluyen la disfunción endotelial, el aumento de la resistencia vascular por disminución del óxido nítrico y vaso constricción, y la inflamación de las paredes de los vasos. Las lesiones iniciales, llamadas bandas grasas, aparecen ya en la infancia y son lesiones puramente inflamatorias consistentes únicamente en el acúmulo de monocitos y linfocitos T. Entre los factores desencadenantes que conducen al daño endotelial, se encuentran la elevación de LDL, la DM, la HTA, el tabaco, factores genéticos, la homocisteinemia, infecciones por herpes virus o chlamydias y, frecuentemente, una combinación de estos y otros factores (169). La respuesta compensatoria a la lesión endotelial conduce a la pérdida de homeostasis y de otras propiedades del endotelio: se produce una mayor agregación de leucocitos y plaquetas en la región lesionada; un aumento local de su permeabilidad; producción de citoquinas y factores de crecimiento; y cambio de unas propiedades anticoagulantes a un estado procoagulante (294). Si esta reacción no se neutraliza debidamente y desaparecen los factores agresores, este proceso inflamatorio se perpetuará indefinidamente.

Tras esta fase inicial se produce la migración y proliferación de células musculares lisas que se intercalan entre las células inflamatorias formando la segunda fase de la lesión. Si

el proceso no se detiene, esta fase se continua con la de remodelado, en la que se produce un adelgazamiento de la pared arterial que conduce a una dilatación de la arteria, permaneciendo el diámetro del lumen sin cambios. El proceso continúa con un mayor reclutamiento de monocitos y linfocitos T hacia la lesión que, una vez activados liberan enzimas hidrolíticas, citoquinas y factores de crecimiento que incrementan el daño local y, eventualmente, conducen a la necrosis tisular y la fibrosis.

Este círculo, formado por el reclutamiento de células inflamatorias y musculares lisas, así como por la formación de fibrosis, conduce a la remodelación de la lesión hacia el recubrimiento de capas de fibrosis sobre un núcleo central lipídico, inflamatorio y necrótico. En esta fase de lesión complicada, la arteria no puede seguir compensando la lesión y empieza a reducirse el diámetro del lumen arterial, lo que condiciona una reducción del flujo sanguíneo (294).

• RUPTURA DE LA PLACA.

Se origina por la ruptura de la capa fibrosa producida por la acción de metaloproteinasas, collagenasas, elastasas y estromelisininas generadas por los macrófagos activados por los linfocitos T (294).

En la capa media de las arterias sanas el tejido conectivo circundante suele ser colágeno fibrilar I y III, mientras en las lesiones aterogénicas el colágeno suele estar más desestructurado y mezclado con proteoglicanos. La correcta cobertura fibrilar de colágeno podría evitar la proliferación de células musculares subyacentes mientras que, en su ausencia, las células musculares estarían más expuestas a los estímulos mitógenos y de replicación. Por otra parte, la presencia de una gruesa capa fibrosa es característica de las lesiones ateroscleróticas estables.

Independientemente de otros FRCV clásicos, la obesidad y el tamaño del panículo adiposo se asocian a la presencia de aterosclerosis avanzada con presencia de placas fibrosas ulceradas y calcificadas, asociándose la obesidad visceral a una mayor infiltración de macrófagos en la placa (295).

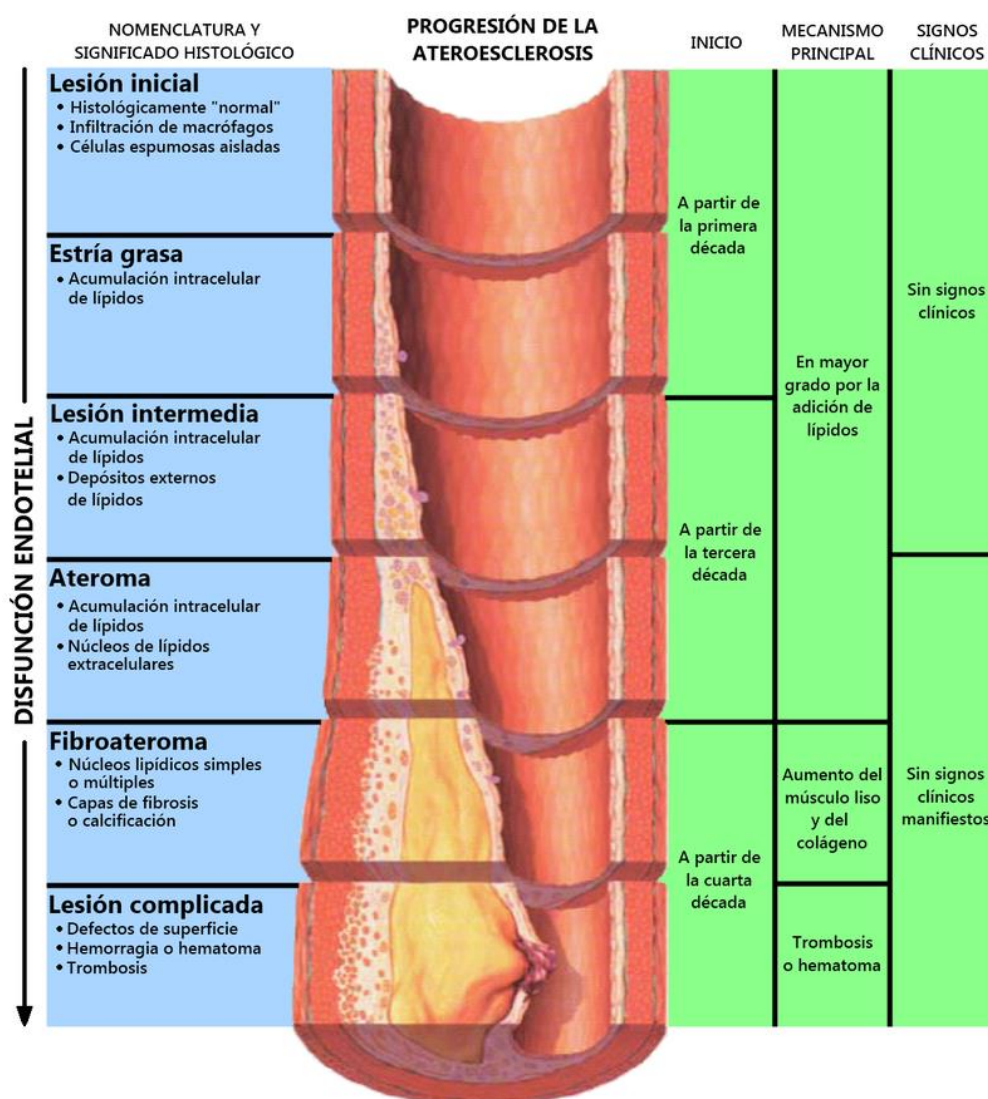


Figura 14. Estadios evolutivos de la placa ateromatosa (296).

1.5.6- CONCLUSIONES SOBRE LA ATEROGÉNESIS Y OBESIDAD.

La obesidad aumenta el riesgo CV no sólo por la presencia de FRCV clásicos como DL, HTA o DM, sino también por la producción de un perfil de adipoquinas y citoquinas inflamatorias y antifibrinolíticas como PAI-1. Ello induce un ambiente de estrés oxidativo y disfunción endotelial que conduce finalmente a la aterogénesis (169). Este proceso es iniciado cuando los adipocitos han alcanzado su límite de carga adiposa. Se produce entonces una cascada de liberación de adipoquinas y otros mediadores que desencadenan inicialmente una reacción inflamatoria local y posteriormente sistémica. Esto desencadena un gran aumento de la IR en hígado y músculo, que conduce a una excesiva producción y escasa degradación de los FFA. Este exceso de FFA condiciona un importante estrés oxidativo y generación de ROS que daña la función endotelial, provoca

la disminución de NO y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. La concatenación de todos estos factores -inflamación sistémica, estrés oxidativo, lipotoxicidad, IR y alteraciones del metabolismo lipídico- crea un ambiente desfavorable que conduce a la formación de la placa de ateroma. Este proceso se amplifica y cronifica con el acúmulo de LDL en la pared arterial, la quimiotaxis de células inflamatorias y el estímulo de crecimiento y migración de miocitos vasculares.

La ruptura de estas placas se debe a la propia actividad inflamatoria y a la liberación de proteasas por los macrófagos activados. La consiguiente aparición de eventos CV se ve facilitada por el estado procoagulante asociado a la obesidad que facilita la formación de trombos sobre estas placas ateromatosas inestables (169).

1.6- MARCADORES DE ATEROGÉNESIS PRECOZ: IMT.

Las escalas validadas de riesgo CV como la Framingham para población americana, o el SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para población europea y española, representan una manera rápida y sencilla de estimar el riesgo CV de un individuo en la práctica clínica diaria. A pesar de ello, los scores de riesgo CV presentan una discrepancia significativa entre lo predicho y la realidad de los eventos CV (297). Entre sus posibles causas encontramos la demora entre los resultados de los estudios y su extrapolación a la población, así como a la omisión en su estimación de nuevos factores que no son tenidos en cuenta.

Ya que la valoración del riesgo cardiovascular es esencial para la toma de decisiones clínicas, se hace necesaria la búsqueda de nuevas herramientas de estimación del riesgo. Es aquí donde toman relevancia la búsqueda de marcadores subrogados de eventos que satisfagan determinados requisitos como su consenso en interpretación y medida, su validación o su coste-efectividad. A partir de esta idea han tomado importancia los biomarcadores vasculares no invasivos para la prevención primaria y secundaria. El Instituto Americano de Salud (NIH: *National Institute of Health*) define estos biomarcadores como una característica que se puede medir objetivamente para evaluar un proceso fisiológico, fisiopatológico o farmacológico. Estos biomarcadores ponen de manifiesto cambios precoces en la función o morfología previos a la aparición de enfermedad que permiten la actuación antes de la aparición de la misma (297).

Los biomarcadores (BM) cardiovasculares subrogados son aquellos cuya relación con el evento es tan directa que, a efectos de estudio, su presencia equivale al del propio evento (297). Sin embargo, el estudio de estos BM subrogados (BMS) resulta mucho más económico y rápido que el estudio de los verdaderos eventos. Estos BMS deben cumplir una serie de requisitos como: ser diferentes en el enfermo y el sano; tener la capacidad de predecir futuros eventos; mejorar los elementos de predicción previamente usados; permitir un cambio de manejo en base a su predicción; ser coste-efectivos; y, en último

término, mejorar realmente el manejo de eventos y pacientes (297). Además, para ser útiles en la práctica clínica, un BMS debe cumplir otra serie de criterios como ser fácil de medir de manera no invasiva, fácil de usar, tener valores de referencia discriminativos y realizarse de forma protocolizada.

De entre los marcadores que están cerca de considerarse BMS de eventos CV destacan la ecografía carotídea, el índice tobillo brazo y la velocidad de pulso de carótida-femoral (297).

- **LA ECOGRAFIA CAROTÍDEA:**

Es útil tanto en prevención primaria como secundaria (297) y fácilmente accesible a su medición. Como hemos visto, la infiltración bajo la capa íntima de las paredes arteriales por lípidos y células inflamatorias es un proceso precoz en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. La ecografía carotídea nos permite cuantificar los cambios estructurales asociados a la ateromatosis, fibrosis y envejecimiento vascular (297). Permite medir dos parámetros como son el IMT y su manifestación final -la presencia de placas ateromatosas- proporcionándonos un valor conjunto adicional (297).

- **EL IMT CAROTÍDEO:**

Como se muestra en la Figura 15, su medición se realiza mediante el modo B de la ecografía, determinando la distancia desde el lumen-íntima a la interfase media-adventicia de la pared posterior de la arteria observada en un corte longitudinal. La concordancia intra e inter-observador es elevada, siendo mayor en la carótida común, seguida por la bifurcación carotídea y la carótida interna. Su medida es igualmente útil en cualquier localización carotídea que elijamos (298). La mayor reproducibilidad en la carótida común se debe a su mejor y más fácil accesibilidad; sin embargo, se paga el precio de no evaluar las zonas que se ven más afectas como el bulbo o la carótida interna (297). El modo ecográfico B permite cuantificar todos los rangos de afectación. Los valores por encima del percentil 75 de la población se consideran como patológicos (297). Durante la misma exploración se puede objetivar la presencia de placas ateromatosas.

Múltiples estudios han demostrado, con mayor sensibilidad que otros BMS por imagen, que existe una elevación del IMT en sujetos con factores de riesgo CV o con enfermedad aterosclerótica (297). Su predicción de riesgo ha sido demostrada tanto en prevención primaria como secundaria (297). A pesar de sus limitaciones y a que no tiene en cuenta variaciones en diferentes poblaciones, un IMT carotídeo 0,1 mm mayor asocia un riesgo mayor de IAM de un 11% (299, 300) y de un 18% de recurrencia de ictus (301). En el metaanálisis de Lorenz con 36.984 participantes se demostró un incremento del 16% de eventos CV por cada incremento de 0,16 mm de IMT (302, 303).

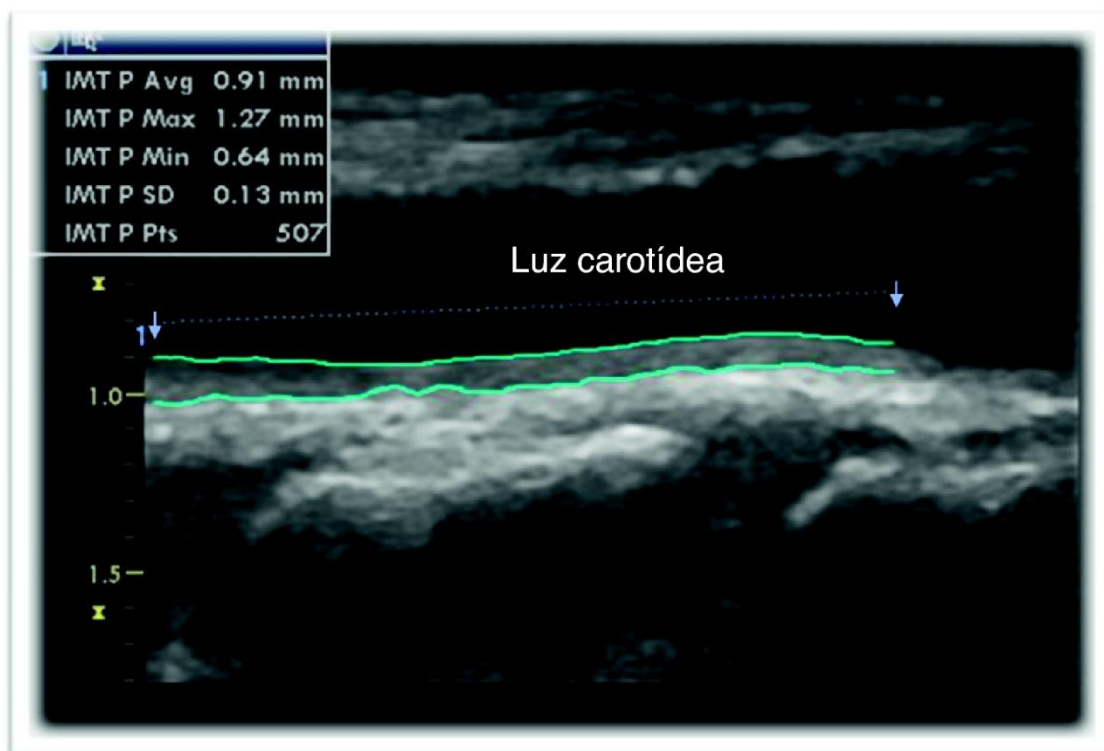


Figura 15. Imagen ecográfica de la medición del grosor de la íntima-media carotídea (delimitada por las dos líneas verdes) (304).

• LA PLACA CAROTÍDEA.

Dependiendo del criterio de los diferentes autores que han estudiado la enfermedad aterosclerótica, la placa puede representar un estadio final o un fenotipo diferente al aumento del IMT (297). Esta diferencia no puede establecerse ecográficamente, por lo cual los estudios incorporan la medición de la placa dentro de la medición del IMT (305). Debido a que el máximo grosor del IMT se sitúa cercano al de una placa ($\text{IMT} > 1.5 \text{ mm}$), algunos autores consideran que ambos tipos de lesión forman parte de un mismo proceso ateromatoso continuo (297).

La presencia de placas permite la realización de otra serie de medidas sobre sus características como son su diseminación en el árbol vascular, su ecogenicidad, su irregularidad o su vascularización (297). De todas ellas el volumen total de la placa suele ser el más evaluado con una reproducibilidad inter e intra observador superior al 90% (306). En individuos con un RCV intermedio o bajo según los scores clínicos de riesgo CV, la presencia de placas ateromatosas predice un aumento de su mortalidad CV entre 2 y 4 veces (305, 307) que se incrementa de manera proporcional al número de placas (308). La determinación conjunta del IMT y de la presencia de placas ateromatosas mejora la predicción del riesgo (309).

La ecografía carotídea, junto con el índice tobillo brazo y la velocidad de pulso carotídeo-femoral, se encuentra entre los tres BMS vasculares más contrastados (297).

El metaanálisis de Den Ruijter mostró que la medida de IMT tenía un pequeño, pero significativo potencial, para reclasificar a las personas con riesgo intermedio de sufrir un evento CV según los scores clínicos tradicionales de entre un 3 y 4 % (310). Este valor predictivo aumentaba hasta casi un 10% si se realiza la determinación conjunta de IMT y de placas ateromatosas, ascendiendo a más de un 20% en pacientes con riesgo intermedio (311).

En resumen, el IMT carotídeo ha demostrado ser un marcador validado de aterosclerosis generalizada y que, independientemente de la localización carotídea en la que se realice, es un buen predictor de IAM e ictus (298, 312-314). Además, el IMT carotídeo es significativamente mayor en personas con SM y aumenta en paralelo al número de sus componentes (174). También es predictor de riesgo CV con independencia de cuales sean los criterios usados para definir el SM y su fiabilidad no se modifica por el sexo o la edad del paciente (174, 315). Los criterios propuestos por AHA e IDF para definir SM parecen ser los mejores predictores de riesgo CV en ambos sexos (315). Estas características hacen de la medición del IMT carotídeo una excelente prueba de seguimiento y estimación de riesgo CV en pacientes con SM y obesidad.

1.7- TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.

1.7.1- MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA.

El tratamiento de la obesidad mediante las modificaciones del estilo de vida sólo han conseguido modestas pérdidas de peso de unos 5 kg a medio plazo, según los resultados obtenidos por grandes estudios de intervención y metaanálisis (316-318). Aunque es posible mantener la pérdida ponderal en los siguientes años, este tipo de intervenciones alcanza un máximo a los 6 meses de tratamiento (318) y su efecto declina posteriormente en estudios a más largo plazo como el *Look AHEAD Trial* con más de 10 años de seguimiento (319). Este estudio incluyó más de 5.000 pacientes con DM tipo 2 y concluyó que la intervención intensiva de modificaciones del estilo de vida encaminadas a una pérdida de peso no se traducían en una disminución de eventos CV a pesar de la aparente mejoría de los factores de riesgo cardiovascular.

1.7.2- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD.

Una segunda línea de tratamiento de la obesidad está basada en el uso de fármacos, pero tampoco los principales estudios publicados han demostrado un gran beneficio atendiendo a la pérdida de peso (320, 321). Además, esta modalidad de tratamiento no está exenta de provocar efectos secundarios, muchas veces graves, que en más de una ocasión han provocado la retirada de algunos fármacos del mercado, como ha sido el caso de Rimonabant o la Sibutramina. El primero fue retirado en 2008 por sus importantes efectos secundarios psiquiátricos, incluidos casos consumados de suicidio (322), y el segundo lo fue en 2010, tras los resultados del estudio SCOUT (323) que mostraba un aumento de los eventos CV mayores en la rama activa del ensayo.

Como se ha demostrado en los principales estudios que incluyeron grandes tamaños muestrales (320, 321), la pérdida ponderal conseguida con fármacos apenas supera los 5kg el primer año, lo que no representa una mejoría significativa frente a lo conseguido con los cambios del estilo de vida, y ambas actuaciones se sitúan a una gran distancia de la pérdida absoluta de peso habitualmente conseguida por la cirugía bariátrica, que es de 25 a 75 kg (317). Otros fármacos de más reciente aparición como los análogos de GLP-1 o Lorcaserina tampoco han mejorado sensiblemente los resultados de otras terapias farmacológicas (324-327), y sus resultados de eficacia y seguridad a largo plazo están aún por dilucidar (328, 329).

1.7.3- CIRUGÍA BARIÁTRICA.

La cirugía bariátrica consigue mantener pérdidas de 20 a 30 Kg durante más de 10 años (330) superando ampliamente lo conseguido por otros métodos (318, 320). Esta disminución absoluta de peso representa una pérdida del 45 al 70% del exceso de peso; este amplio rango de pérdida de peso está, en gran medida, condicionado por la técnica quirúrgica empleada (331). En el seguimiento a largo plazo del Swedish Obese Subjects Study (SOSS), se observó una pérdida de más del 18% del peso inicial a los 20 años de la cirugía bariátrica, frente al incremento del 1,6% que presentaban los pacientes no operados. Además, los pacientes intervenidos mostraban una mejora en sus hábitos de vida con una menor ingesta calórica y una mayor actividad física (332).

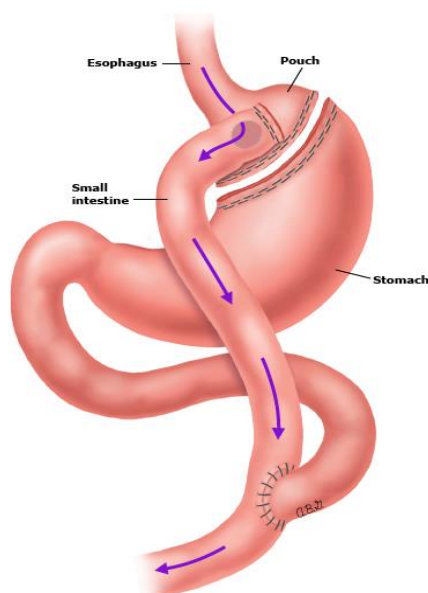
1.7.3.1- TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

El mayor conocimiento de la fisiología digestiva y la cirugía bariátrica ha hecho que la antigua división entre cirugías malabsortivas y restrictivas permanezca en debate. No obstante, dicha clasificación sigue siendo útil a efectos prácticos para clasificar las técnicas según su modo de acción principal. Describimos las principales a continuación.

- **TÉCNICAS PREDOMINATEMENTE MALABSORTIVAS.**

- **BY-PASS GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO.**

El bypass gástrico en Y de Roux (BPG) es una técnica mixta restrictiva y malabsortiva descrita por primera vez por Mason e Ito en 1966, en EEUU. Posteriormente dos modificaciones han contribuido a su expansión. La primera fue la realizada por Griffen, en 1977, modificando la gastroyeyunostomía inicial por una Y de Roux, y la segunda fue la realizada por Wittgrove, en 1994, al describir la realización laparoscópica de esta técnica permitiendo una menor estancia hospitalaria y una menor tasa de complicaciones.



Los puntos fundamentales para la realización de esta técnica son tres: el primero es crear un pequeño reservorio gástrico aislado del resto del estómago; el segundo es usar un asa de yeyuno comunicada con este pequeño reservorio gástrico para dar salida al contenido alimentario, recibiendo el nombre de asa alimentaria; por último, crear una unión de este asa alimentaria con el asa intestinal que contiene las secreciones digestivas, para que a partir de este punto se produzca la digestión y absorción de los nutrientes en este canal común de longitud variable.

Figura 16. Bypass gástrico.

○ **DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICO CON CRUCE O “SWITCH” DUODENAL:**

Es una de las técnicas más efectivas en cuanto a pérdida de peso se refiere que, tanto a corto como a largo plazo, excede la de cualquier otra técnica de cirugía bariátrica. Implica la realización de una gastrectomía vertical de 150 a 200 cc, realizando una Y de Roux larga con 150 cm de asa alimentaria y un asa biliar con anastomosis yeyuno-ileal dejando entre 50 y 100 cm de canal común.

El punto clave de este proceso es la reducción de la curvatura mayor, antro y píloro gástrico y de la primera porción del duodeno, reduciendo la inervación vagal y reduciendo

la cantidad de células parietales y su secreción ácida. Esto reduce la probabilidad de dumping y de ulceraciones marginales.

Por otra parte, la presencia de un canal común de 100 cm en lugar de los 50 cm de la técnica original descrita por Scopinaro, limita las alteraciones metabólicas por malabsorción, la frecuencia de malnutrición proteica o calórico-proteica y la patología producida por las deposiciones diarreicas crónicas. También se han descrito variaciones de la técnica limitando la longitud del asa biliar y alargando la del asa alimentaria para facilitar la absorción de micronutrientes.

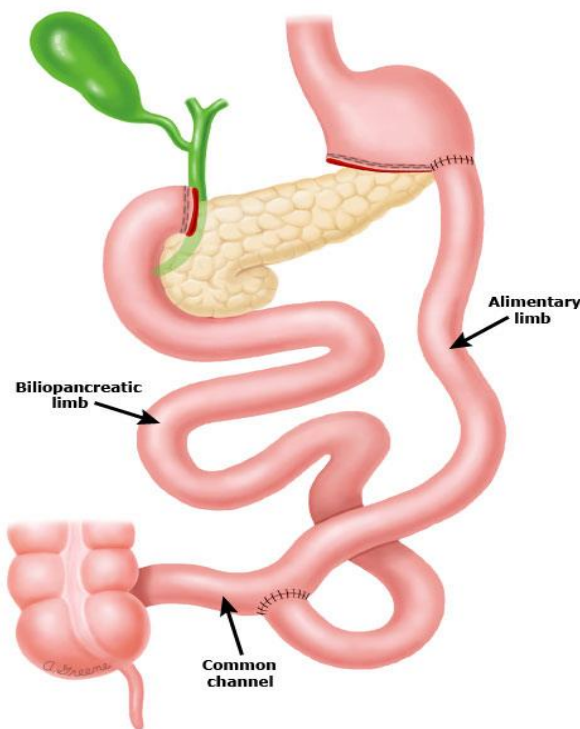


Figura 17. Derivación biliopancreática.

- **TÉCNICAS PREDOMINANTEMENTE RESTRICTIVAS.**

- **BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE.**

En 2001 se aprobó la primera banda gástrica laparoscópica ajustable por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA: *Food and Drugs Administration*) para pacientes mayores de 18 años. La banda gástrica ajustable es un procedimiento puramente restrictivo en el cual una banda hinchable de silicona se sitúa



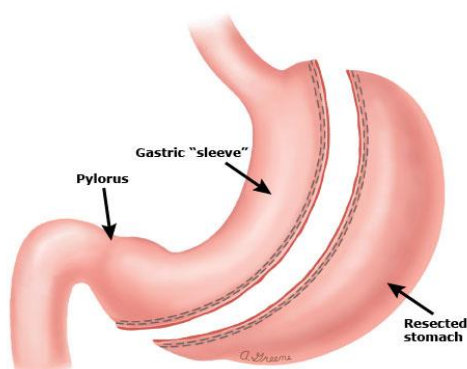
alrededor de la región superior del estómago, justo bajo la unión gastroesofágica, y se fija con suturas. A través de la pared abdominal se tuneliza un puerto a la pared anterior de la fascia abdominal, cuya función es permitir el ajuste de la compresión que ejerce la banda. Esta banda restringe la capacidad gástrica además de ralentizar su vaciado, consiguiendo la pérdida de peso debido a la restricción de la capacidad gástrica, reduciendo el apetito y ralentizando la digestión.

Figura 18. Banda gástrica ajustable

- **GASTRECTOMÍA TUBULAR O “SLEEVE” GÁSTRICO.**

Es la técnica restrictiva más realizada en la actualidad, con mejores resultados y efecto sobre las incretinas gastrointestinales. Surge como una cirugía puente hacia las malabsortivas en superobesos con IMC > 60 kg/m² y elevado riesgo quirúrgico debido a la dificultad técnica de operar a individuos con este grado de obesidad.

Fue originalmente concebido por Marceau, en 1993, como un primer paso del switch duodenal para reducir tiempo de cirugía y reducir complicaciones y mortalidad, antes de



completar el switch duodenal en un segundo tiempo. Los buenos resultados obtenidos con esta intervención en el seguimiento de algunos pacientes la convirtieron en una nueva técnica quirúrgica con entidad propia, reduciendo tiempo operatorio, morbilidad y complicaciones derivadas de la malabsorción. Además, no se pierde la opción de realizar un segundo tiempo quirúrgico en caso de ser necesario.

Figura 19. Sleeve gástrico.

1.7.3.2- FRECUENCIA DE LAS DIFERENTES INTERVENCIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.

Actualmente, la cirugía bariátrica se sitúa entre las principales causas de cirugía digestiva (333), por lo que periódicamente la situación de la cirugía bariátrica a nivel mundial es evaluada por las principales organizaciones internacionales como la IFSO (*International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*).

La frecuencia de este tipo de cirugía se ha incrementado en las últimas décadas, presentando un ligera desaceleración a partir de 2008 sin que se detenga este crecimiento (333, 334). Desde 2008 se han realizado más de 340.000 operaciones de cirugía bariátrica por año a nivel mundial y el número de cirujanos que realizaron este tipo de intervenciones en 2011 fue de 6.705, representando un incremento de más del 40% respecto a lo que había sucedido 3 años antes (333, 334).

En la actualidad, la morbilidad y mortalidad de este tipo de cirugía se ha reducido notablemente, asociando en la actualidad y de forma global una mortalidad inferior al 0,3%, una tasa de complicación de entre el 17 y 20% y de reintervención del 7% (330, 335).

Respecto a la evolución de las distintas técnicas quirúrgicas, el BPG se mantuvo hasta hace menos de 5 años como la técnica más realizada a nivel mundial llegando a representar alrededor de un 46% de las intervenciones en 2013 (333, 334).

El sleeve gástrico (SL) ha presentado el mayor incremento dentro de las diferentes técnicas quirúrgicas, representando, en 2003, menos de un 1% de las cirugías bariátricas, llegando al 27,9% en 2011 (333), para recientemente situarse como la técnica quirúrgica más realizada a día de hoy (336).

El aumento de estas dos cirugías se realiza en detrimento de otras técnicas menos efectivas o con mayor tasa de complicaciones, como la banda gástrica que, llegando a representar más de 40% de las cirugías en el año 2003, se ve relegada a la tercera posición, con menos de un 20% en 2011 a consecuencia de su baja tolerancia y efectividad (333).

Otra tendencia llamativa es el abandono de técnicas más agresivas y con mayor morbimortalidad como el switch duodenal, que se viene produciendo desde antes de 2003. Esta técnica, minoritaria hoy en día a nivel mundial, ha pasado de representar un 6,1% de las intervenciones en 2003 a un 2,1% en 2008 (333).

De forma general, la pérdida de peso es mayor cuanto más derivativa sea la técnica pero tendrá menos morbilidad asociada cuanto menos derivativa sea (335, 337). En un extremo de este espectro encontraríamos la derivación biliopancreática, fuertemente malabsortiva, con pérdidas superiores al 70% del exceso de peso y con una mortalidad que ronda el 1%; en el otro extremo se encontraría la banda gástrica, puramente restrictiva, cuya pérdida

de exceso de peso alcanza el 60% en el mejor de los casos, pero cuya morbilidad perioperatoria es la inferior de todas las técnicas (331, 335).

Estos dos hechos han llevado al BPG y el SL a situarse a la cabeza de las cirugías realizadas en el mundo a día de hoy (333). El BPG y el SL consiguen pérdidas de más del 60% del exceso de peso y reducciones del IMC a 5 años de entre 12 y 17 kg/m², valores que superan la pérdida de peso de la banda gástrica, sin incrementar en exceso el número de comorbilidades ni la mortalidad asociada a la cirugía, presentando además una menor tasa de reintervención (335).

En general, y como resumen de estas tendencias en cirugía bariátrica, se abandonan técnicas menos efectivas, como la banda gástrica, o más agresivas como el switch duodenal, en favor de dos técnicas que han presentado un muy buen balance entre efectividad y seguridad como son el BPG y el SL.

1.7.3.3- MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

En la actualidad todas las técnicas tienen un componente restrictivo que limita la cantidad y ritmo de la ingesta, al que se añade o no un componente malabsortivo al reducir en mayor o menor medida la longitud del intestino (78).

La reducción de la ingesta, más que la malabsorción, es la causa fundamental que conduce a la pérdida de peso. En estudios en roedores los animales no operados a los que se le restringe la ingesta a los niveles de las ratas operadas pierden un peso similar (338, 339). Se pensaba que esta restricción en la ingesta se producía por la disminución de la capacidad gástrica y de su distensibilidad, con el consiguiente aumento de presión intragástrica. Sin embargo, esta idea quedó descartada tras objetivar que el SL, con mucha mayor capacidad gástrica que las bandas gástricas, perdía una cantidad mayor y más mantenida de peso (62) y que tanto la dilatación gástrica tras el SL como el volumen gástrico del SL no condicionaban el fracaso de la cirugía (340, 341).

En otros estudios animales, la hiperfagia de rebote tras la restricción dietética compensa la pérdida de peso en animales no intervenidos (342), pero esto no se produce tras la pérdida de peso producida por la cirugía. En este caso, los animales tienden a hacer pequeñas ingestas y con un menor aporte calórico global (339), lo que implica cambios fisiológicos en los procesos de saciedad y de balance energético. Además, los animales no intervenidos tienden a compensar su pérdida de peso con una predilección hacia los alimentos de mayor densidad calórica, mientras los intervenidos muestran una preferencia opuesta por los menos calóricos (62).

En la misma línea, se pensaba que el enlentecimiento del vaciado gástrico conducía a una mayor saciedad y reducción de la ingesta por aumento de la presión y distensión gástrica y las aferencias vagales. Actualmente, se piensa que el paso acelerado de nutrientes al

intestino permite que a través de mecanismos enteroendocrinos y vagales se produzca saciedad al alcanzar éstos el píloro (freno pilórico) e íleon (freno ileal) de forma mucho más rápida.

a)- MECANISMOS ENTEROENDOCRINOS.

1- GRELINA.

Péptido de 28 aa cuya síntesis se distribuye a lo largo del tubo digestivo, estando su mayor producción en el fundus gástrico (79, 343). Sus niveles aumentan con el ayuno y disminuyen rápidamente tras la ingesta (344, 345). Tiene una función orexígena a través de su actuación en hipotálamo de forma directa y a través de vías vagales (78, 79). Su administración exógena provoca hambre y aumento de la ingesta (346, 347).

Por otra parte, sus niveles descienden tras las diversas intervenciones de cirugía bariátrica (78), dándose una disminución drástica tras el SL (348), que sería la técnica que más los disminuye según algunos estudios (349, 350).

2- PEPTIDO YY.

Es un péptido anorexígeno de 36 aa secretado en las células enteroendocrinas L del íleon y colon junto a GLP-1 de manera nutriente dependiente (62, 78, 79). Actúa como freno ileal, retrasando el vaciado gástrico e inhibiendo el apetito y la ingesta (78, 79). Su administración central o periférica produce saciedad (349, 351, 352).

Esta hormona parece aumentar en todos los tipos de cirugía bariátrica (353-359). La elevación de sus niveles, igual que los de GLP-1, es similar con el BPG y el SL (350), y se mantienen más de 17 meses (359).

3- GLP-1.

Es un potente anorexígeno es producido por las células enteroendocrinas L de manera dependiente de FFA y carbohidratos (79), que es cosecretada con PYY (78). Actúa como un “freno ileal” e inhibe el vaciado y la secreción gástrica, la de glucagón, la síntesis hepática de glucosa (360) y la ingesta (361). También estimula la secreción de insulina pancreática postprandial y, en algunas especies, la neogénesis de células β (79, 360, 361). Sobre el SNC actúa tanto directamente como por aferencias vagales y a través de receptores específicos a este nivel provocando saciedad (78, 79).

Las técnicas malabsortivas producen su aumento en el ayuno y tras la ingesta (353, 358, 362, 363). El BPG produce un incremento importante de GLP-1 postprandial (353, 354, 364, 365), antes incluso de que se produzca una pérdida de peso significativa (358). También aumenta de forma similar tras el SL (350, 356). Sin embargo, no se da este aumento tras la banda gástrica (353, 363).

4- COLECISTOKININA (CCK).

La CCK es la prototípica hormona de la saciedad (366). Se produce en la células enteroendocrinas de la mucosa de duodeno y yeyuno (367), en respuesta a la presencia de alimento en el lumen intestinal (79). Regula la cantidad y duración de la ingesta alcanzando su pico a los 15-30 minutos del inicio de la misma (78).

Su papel en diversas técnicas de cirugía bariátrica no ha quedado dilucidado con disparidad de resultados en los diferentes estudios, pero no parece modificarse con la cirugía bariátrica (367-369), ni se ha demostrado su participación en la regulación a largo plazo del balance energético (370). A pesar de ello, la gastrectomía total o subtotal sí parece aumentar sus niveles (371, 372) así como la expresión de sus receptores CCKA en el núcleo solitario (373).

5- ACIDOS BILIARES.

La circulación de ácidos biliares aumenta tras el SL (374) y el BPG (375) pudiendo activar factores nucleares en hígado (376) y cerebro (377), que conducirían a una mejor homeostasis de la glucosa y podrían participar en la estimulación de GLP-1 tras cirugía bariátrica.

b)- MODIFICACIONES NEUROLÓGICAS.

Como hemos visto en secciones previas, respecto a individuos en normopeso, las personas obesas tienen un incremento de actividad en sus circuitos mesolímbicos de recompensa ante la ingesta y los estímulos que implican los alimentos, especialmente los de mayor densidad calórica (78)

Los estudios de Cornier (378) y Rosembaun (379) mostraron que las personas delgadas tenían una atenuación de su respuesta mesolímbica hacia la comida tras varios días de sobrealimentación y la incrementaban en caso de falta de ingesta. Por el contrario, los obesos no mostraban esta adaptación en su respuesta hipotalámica ante la comida. Esto puso de manifiesto la capacidad mesolímbica de adaptarse a la ingesta y las necesidades nutricionales en el individuo con normopeso.

Pocos estudios han analizado cambios en estos circuitos y su modificación tras la cirugía bariátrica. Steele (380) estudió los circuitos dopaminérgicos antes y 6 semanas después de someterse a un BPG y confirmó que se producía un aumento de la disponibilidad de receptores D2 en estas localizaciones que era proporcional a la pérdida de peso. Estos

datos traducían que tras el BPG se producía un aumento de la actividad D2 en estas estructuras que jugaba un papel en la pérdida de peso producida por este tipo de cirugía.

Schultes (381) usando la “*Power of Food Scale*” para medir la respuesta hedónica a distintos tipos de alimentos, mostró que los pacientes obesos tienen mayor deseo por la comida a pesar de su estado fisiológico de saciedad y que esto se revierte tras el BPG, siendo esta disminución más marcada en aquellos pacientes que desarrollan dumping.

Otros estudios han demostrado que este tipo de intervención también modifica la respuesta de los circuitos de respuesta ante comidas de alta densidad calórica (382, 383).

c)- ELECCIÓN DEL ALIMENTO.

Como acabamos de ver, la cirugía bariátrica no sólo reduce la cantidad de alimento consumida, sino que modifica las preferencias por ciertos alimentos y condiciona la aversión por otros en función de su palatabilidad, tolerancia y apetencia.

En general, el BPG y el SL reducen de la ingesta de grasa, alimentos ricos en azúcares y calorías y promueven una mayor ingesta de fruta y vegetales (62).

Suter (384) mostró que, mientras el BPG presentaba la peor tolerancia alimentaria inmediata postquirúrgica, que progresivamente mejoraba, la banda gástrica mostraba el patrón contrario con una buena tolerancia inicial que se deterioraba progresivamente.

Schweiger (385) estudió la tolerancia a las distintas categorías de alimentos después de diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, que incluían a la banda, el BPG y el SL. Sus resultados indicaban que, mientras la banda presentaba la peor tolerancia para todos y cada uno de los diferentes grupos de alimentos y el mayor grado de insatisfacción, el BPG mostraba la mejor tolerancia en general, seguida de cerca y de manera casi comparable por el SL, que mostraba la mejor tolerancia de todas a la ingesta de carne roja.

CONCLUSIONES SOBRE EL MECANISMO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

Los péptidos intestinales y la activación de diversas regiones cerebrales mantienen un fino equilibrio que está alterado en las personas obesas, en las que los circuitos hedónicos dominan al homeostático a pesar de las señales de saciedad que éste recibe.

La cirugía bariátrica permite mejorar simultáneamente el perfil de péptidos intestinales y de activación cerebral, lo que contribuye a asegurar una pérdida de peso efectiva y mantenida a largo plazo más allá de su efecto en la disminución del aporte calórico conseguido.

Comparando el BPG, el SL y la banda gástrica, el BPG produce la mayor pérdida de peso y resolución de comorbilidades (337). Aunque en muchos estudios el SL parece mostrar

unos efectos comparables con una menor tasa de complicaciones, el BPG sigue aportando beneficios en cuanto a una pérdida de peso mayor, en la mejora de perfil lipídico y de manera muy significativa, en la resolución de la diabetes cuya remisión se sitúa en un 93% tras el BPG frente a un 47% tras el SL (386). A pesar de ello, el SL muestra una tasa de remisión de DM tipo 2 inalcanzable para otros tratamientos no quirúrgicos, con una menor tasa de complicaciones y seguimiento que el BPG (387).

El BPG y el SL son, por tanto, intervenciones similares que, a pesar de sus diferencias técnicas, coinciden en cuanto a sus mecanismos fisiológicos, diferenciándose de manera notable de la banda gástrica. Estas dos cirugías consiguen prevenir la respuesta fisiológica a la pérdida de peso mediante efectos intestinales, cerebrales y sobre el comportamiento. Además, estas dos técnicas asocian mejoras metabólicas más allá de las derivadas de la pérdida de peso. En esto vuelven a diferenciarse de la banda gástrica en la que sus mejoras metabólicas se derivan exclusivamente de la pérdida de peso.

Se puede concluir que las dos mejores técnicas de cirugía bariátrica en cuanto a pérdida de peso, resolución de morbilidades y buen perfil de seguridad y efectos secundarios son el BPG y el SL.

1.7.3.4- EVOLUCIÓN TRAS LA CIRUGÍA.

El beneficio de la cirugía bariátrica no se limita a la reducción de peso como tratamiento de la obesidad, sino que este tipo de intervención conlleva la disminución de sus comorbilidades asociadas. Como veremos a continuación, tras la cirugía la diabetes mejora o remite en el 86% de los pacientes, la dislipemia lo hace en al menos un 70%, la HTA en más de un 60% y el SAHS en más de un 80% (331).

a)- MORBILIDADES.

Ya en 2004, el seguimiento del SOSS mostró que, frente al tratamiento conservador de la obesidad, la cirugía bariátrica presentaba una mejor pérdida de peso y una mejoría de las comorbilidades cardiovasculares a los 10 años de seguimiento (332). El grupo quirúrgico de este estudio mostró una mayor recuperación de casi todas las morbilidades cardiovasculares asociadas a la obesidad, como la diabetes, la hipertrigliceridemia, la hipertensión, o la hiperuricemia. La excepción fue la hipercolesterolemia que no mejoró significativamente, aunque sí presentó un incremento en los niveles del HDL (332). Posteriormente, otros grandes estudios y metaanálisis han confirmado esta reducción en la morbilidad asociada a la cirugía bariátrica.

El metaanálisis de Chang (335) de ensayos clínicos y estudios observacionales, de 2003 a 2012, con más de 161.000 pacientes, mostró una reducción del 92% para la DM, de un 75% para la HTA y de un 76% para la dislipemia.

En el estudio de Adams (388), en el que se valoró exclusivamente el BPG, los resultados a 6 años de seguimiento no fueron diferentes. Respecto a la DM tipo 2 se dio una remisión del 62% en el grupo quirúrgico frente al 8% en obesos no intervenidos.

Como se observa en todos estos estudios, la resolución de la DM tipo 2 ocupa el primer puesto dentro de las comorbilidades asociadas a la obesidad que remiten o mejoran tras la cirugía bariátrica. El gran efecto de la cirugía bariátrica sobre la diabetes es complejo y abarca un amplio espectro de procesos, tan diversos como los cambios en el patrón de secreción y de resistencia a la insulina, modificaciones de la fisiología intestinal, cambios en la conducta alimentaria o modificaciones en la microbiota intestinal (389-396).

El estudio de Johnson (397) muestra que la cirugía bariátrica no sólo es un tratamiento efectivo para la DM tipo 2 en el paciente moderada-severamente obeso, sino que consigue una reducción de todas las complicaciones micro y macro vasculares de la DM de hasta un 65%, entre las que se incluyen la ceguera, amputación de miembros, la entrada en programa de diálisis, el IAM, el ictus y la muerte por todas las causas.

Esto ha llevado a que la Asociación Americana de la Diabetes proponga en sus últimas guías de manejo de la DM considerar la cirugía bariátrica como tratamiento de la DM tipo 2 en la obesidad grado I (398).

b)- EVENTOS CV MAYORES.

El SOSS (399) ha demostrado que, tras más de 15 años de seguimiento, la cirugía bariátrica reduce el número de muertes de origen cardiovascular alrededor de un 50% frente al tratamiento convencional de la obesidad y que la primera aparición de eventos cardiovasculares mayores mortales y no mortales, entre los que encontramos el IAM y el ictus, se reduce en más de un 30% con el tratamiento quirúrgico frente al convencional, una vez ajustado el análisis por factores de riesgo basal.

Este estudio muestra que la mejora en los FRCV requiere pérdidas ponderales de entre 10 y 40 kg mantenidas durante más de 10 años (400) para que se reflejen en la aparición de eventos CV, cosa que a día de hoy es sólo alcanzable mediante la cirugía bariátrica.

Estos datos vienen a confirmar de forma prospectiva lo objetivado por estudios retrospectivos previos como el de Christou (401) o Adams (402).

Posteriormente, Romeo replicó el estudio en una población menor de pacientes con DM tipo 2, y confirmó la reducción de IAM en la subpoblación de obesos con DM tipo 2, pero no la del ictus (403).

c)-MORTALIDAD.

En 2004, Flum estudió de manera retrospectiva la relación de mortalidad y cirugía bariátrica en una gran cohorte de más de 60.000 adultos obesos estadounidenses de 18 a 65 años (404). Los 3.328 pacientes sometidos a cirugía bariátrica mostraron una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 33% en el primer año tras cirugía, decreciendo progresivamente esta reducción hasta un 4,5% tras 15 años de seguimiento.

Posteriormente, en 2007, otro estudio retrospectivo con un tamaño muestral mucho mayor, con casi 8.000 pacientes por rama, mostró una reducción del 40% del riesgo relativo de la mortalidad por todas las causas en los obesos sometidos a cirugía bariátrica tras más de 7 años de seguimiento (402). Al estudiar las causas específicas de mortalidad, este estudio mostró que el grupo de intervenidos presentaba una reducción del 56% del riesgo relativo de mortalidad de causa coronaria, del 92% por causa de diabetes y del 60% por cáncer. Sin embargo, este estudio también mostró que los pacientes intervenidos presentaban una mayor tasa de mortalidad por eventos no relacionados con enfermedad como los accidentes y el suicidio.

En este mismo año 2007, el SOSS (405) -estudio con un diseño observacional prospectivo y controlado que incluía más de 2.000 pacientes por grupo y con un seguimiento de casi 11 años- confirmó que la cirugía bariátrica reduce en un 29% el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas, a expensas principalmente de la enfermedad coronaria y el cáncer.

Posteriormente, en 2011, Maciejewski realizó otro nuevo estudio retrospectivo en veteranos varones de avanzada edad y con comorbilidades. Este estudio, con casi un 20% de los individuos por encima de los 65 años, concluyó que en este grupo de población no había tal beneficio de la cirugía bariátrica respecto a los controles (406).

Recientemente, la cohorte retrospectiva de 2000 a 2011 del estudio de Arterburn, con población adulta de mediana edad, mostró una reducción de mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica frente a los controles obesos. Según este estudio, no habría diferencias en cuanto a mortalidad se refiere durante el primer año post cirugía pero, a partir de este momento y de forma mantenida hasta al menos 15 años después, se produciría un descenso de la mortalidad global de más del 50% en los individuos tratados (407).

En resumen, la cirugía bariátrica presenta un claro beneficio frente a otros tipos de manejo de la obesidad en lo que a reducción de la mortalidad se refiere, que ronda el 50% en

población adulta por debajo de los 65 años y se produce principalmente a expensas de la disminución de la mortalidad por cáncer y de origen coronario.

1.7.3.5- EFECTOS ADVERSOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

Las principales complicaciones tras las intervenciones de cirugía bariátrica comprenden la aparición de sangrado, fugas en las suturas, úlceras marginales, estenosis y obstrucciones del tubo digestivo, hernia de hiato, infección y tromboembolismo.

El perfil de complicaciones varía según el tipo de intervención siendo algunas complicaciones propias de determinadas técnicas quirúrgicas.

El principal factor que determina la incidencia de todas estas complicaciones es en gran medida la experiencia del cirujano (404, 408). Así, un cirujano más experimentado tiene una mejor técnica que permite la reducción de complicaciones derivadas de la misma como la aparición de fugas o estenosis (408), además de un menor tiempo quirúrgico con la consiguiente disminución de complicaciones médicas como la infección o la trombosis (409, 410).

El estudio de Birkmeyer (408) comparó las complicaciones en la realización de BPG laparoscópico según el grado de experiencia del cirujano y objetivó que los cirujanos experimentados en esta técnica tenían una incidencia individual para cada evento inferior al 2% en cada una de las posibles complicaciones y una mortalidad de un caso cada 2.000 intervenciones (408).

Cabe destacar que la cirugía bariátrica se realiza actualmente de forma laparoscópica en un 90% de los casos (334). Podemos concluir que, en estas condiciones y cuando es realizada por cirujanos experimentados, es una cirugía muy segura con una morbilidad global inferior al 5%, muy similar a otras cirugías digestivas, y una mortalidad notablemente inferior al 1% (411).

1.7.3.6- COSTES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

La epidemia global de obesidad y el coste que ello provoca a los diferentes sistemas sanitarios ha conducido a la preocupación por su coste económico. Dentro de esta situación cobra especial relevancia la valoración económica de la cirugía bariátrica una vez que se ha mostrado como el tratamiento más eficaz en la remisión de la obesidad y de su morbimortalidad asociada.

La obesidad produce una serie de costes que se pueden dividir entre directos e indirectos. Entre los primeros encontramos la prevención, diagnóstico y tratamiento tanto de la

obesidad como de sus comorbilidades asociadas. Los costes indirectos se derivan de la pérdida de años de vida y de producción laboral como resultado de la enfermedad (412).

La combinación de estos gastos en población obesa y con sobrepeso le cuesta a la Unión Europea (UE) alrededor de unos 80.000 millones de euros al año (412). El gasto derivado de la obesidad supone alrededor de un 2,6% del gasto total sanitario de la UE y hasta un 7% del gasto sanitario mundial (412). Sólo en Reino Unido (UK) se estima que como consecuencia de la obesidad y sus comorbilidades se pierden alrededor de 18 millones de días de trabajo y se producen 31.000 muertes al año (412).

Por otra parte, numerosos estudios han abordado la eficacia de la cirugía bariátrica desde un punto de vista económico. A pesar de las limitaciones de estos estudios respecto a su heterogeneidad, falta de demostración experimental o falta de comparador, la mayoría de ellos muestran una clara tendencia a la disminución de los costes directos derivados de la obesidad (412). La recuperación del coste inicial para los sistemas de salud se alcanzaría a los 4-6 años postintervención, siendo a partir de este momento y al menos hasta los 20 años de la intervención, cuando el coste del paciente intervenido sería inferior al paciente obeso no intervenido (412, 413). Otros modelos económicos predicen que si el 25% de la población obesa candidata a cirugía bariátrica en UK fuese intervenida, este país experimentaría un ahorro del 1.295 millones de libras (412).

A pesar de las limitaciones y discordancias de los estudios, y aun estando en duda la capacidad de ahorro de la cirugía bariátrica para los sistemas sanitarios (414, 415), todos los estudios coinciden en el coste efectividad de este tipo de cirugía (412-415).

Podemos concluir que, a la espera del desarrollo de nuevas alternativas más baratas y seguras, la cirugía bariátrica es un tratamiento coste efectivo para los sistemas sanitarios (412).

ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

Como hemos visto, la obesidad se ha convertido en una pandemia mundial (179) que acarrea un importante aumento de la morbilidad cardiovascular (416). La cirugía bariátrica es actualmente el único tratamiento de la obesidad realmente efectivo en cuanto a la cantidad y duración de la pérdida de peso (332). Su gran efectividad, unida al hecho de que en las últimas décadas esta modalidad de tratamiento haya experimentado una drástica disminución de su tasa de complicaciones y mortalidad, la ha llevado a situarse como la primera opción terapéutica en el paciente severamente obeso.

Sin embargo, en el momento de planificar la realización de esta Tesis Doctoral, los estudios enfocados a comparar distintas técnicas quirúrgicas con respecto al riesgo CV eran escasos y todavía lo eran más los que analizaron la evolución del IMT. Además, estos estudios carecían de grupo control y eran muy heterogéneos en las técnicas realizadas, la población estudiada y el riesgo CV inicial de la población estudiada (417-419).

En esta Tesis nos hemos planteado evaluar comparativamente las dos principales técnicas de cirugía bariátrica que se realizan en la actualidad, BPG vs SL, respecto al cambio evolutivo del riesgo CV. Se empleó para ello un marcador subrogado de evento cardiovascular mayor como es el IMT. También nos hemos querido que la comparación fuese rigurosa, empleando para ello una población homogénea de mujeres es con elevado riesgo CV basal definido por la presencia de SM. La eficacia de la intervención en ambos grupos fue además controlada con un grupo de mujeres que cumplía idénticos criterios pero que no fue sometido a cirugía bariátrica.

OBJETIVOS

1. Confirmar que la cirugía bariátrica produce una disminución del riesgo CV estimado mediante la reducción del IMT.
2. Conocer si existen diferencias en este efecto entre las dos técnicas de cirugía bariátrica mayoritarias a nivel mundial y en nuestro centro: BPG y SL.
3. Conocer la relación de la disminución del IMT con otros factores implicados en la aterogénesis como la IR, la inflamación, el perfil lipídico, el estrés oxidativo o la coagulación.

MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

RELACIÓN DE PUBLICACIONES:

- **Gómez-Martin JM, Aracil E, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Balsa JA, Botella-Carretero JI. Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid íntima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2017 May;13(5):848-854. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.040. Epub 2017 Feb 3. PubMed PMID: 28411021.**
- **Gómez-Martin JM, Balsa JA, Aracil E, Insenser M, Priego P, Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI. Circulating adiponectin increases in obese women after sleeve gastrectomy or gastric bypass driving beneficial metabolic changes but with no relationship with carotid íntima-media thickness. Clin Nutr. 2017 Oct 12. pii: S0261-5614(17)31363-8. doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29054470.**
- **Gómez-Martin JM, Balsa JA, Aracil E, Cuadrado-Ayuso M, Rosillo M, De la Peña G, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI. Beneficial changes on plasma apolipoproteins A and B, high density lipoproteins and oxidized low density lipoproteins in obese women after bariatric surgery: comparison between gastric bypass and sleeve gastrectomy. Lipids Health Dis. 2018 Jun 20;17(1):145. doi: 10.1186/s12944-018-0794-5. PubMed PMID: 29925393; PubMed Central PMCID: PMC6011580.**
- **Jesús M. Gómez-Martin, MD, Enrique Aracil, MD, Francisca García-Moreno, MD, PhD, María Insenser, PhD, Héctor F. Escobar-Morreale, MD, PhD, José I. Botella-Carretero, MD, PhD, MBA, José A. Balsa, MD, PhD. Soluble TWEAK predicts the decrease in carotid íntima-media thickness after bariatric surgery. (Enviado para revision a Obesity Research and Clinical Practice)**



ELSEVIER



CrossMark

Surgery for Obesity and Related Diseases 13 (2017) 848–854

SURGERY FOR OBESITY
AND RELATED DISEASES

Original article

Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid intima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass

Jesús M. Gómez-Martin, M.D.^a, Enrique Aracil, M.D.^b, Julio Galindo, M.D., Ph.D.^c,
Héctor F. Escobar-Morreale, M.D., Ph.D.^{a,d}, José A. Balsa, M.D., Ph.D.^{e,f},
José I. Botella-Carretero, M.D., Ph.D., M.B.A.^{a,f,*}

^aDepartment of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain

^bDepartment of Vascular Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain

^cDepartment of General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain

^dCentro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERdem), Madrid, Spain

^eDepartment of Endocrinology and Nutrition, Hospital Infanta Sofía, Madrid, Spain

^fCentro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid, Spain

Received October 27, 2016; accepted January 27, 2017

Abstract

Background: Bariatric surgery may diminish cardiovascular risk (CVR) and its associated mortality. However, studies that compare these effects with different techniques are scarce.

Objective: To evaluate the changes in CVR as estimated by carotid intima-media thickness (IMT) after obesity surgery in women with high CVR as defined by the presence of metabolic syndrome.

Setting: Academic hospital.

Methods: We studied 40 severely obese women, of whom 20 received laparoscopic Roux en Y gastric bypass (RYGB) and 20 received sleeve gastrectomy (SG). Twenty control women matched for age and cardiovascular risk were also included. Patients and controls were evaluated at baseline and 1 year after surgery or conventional treatment with diet and exercise, respectively. Only 18 of the 20 women in the control group were available for analysis after 1 year. None of the women who had bariatric surgery was lost to follow-up.

Results: Mean carotid IMT decreased 1 year after surgery irrespective of the surgical technique used, whereas no changes were observed in the control women who had conventional therapy (Wilks' $\lambda = .802$, $P = .002$ for the interaction, $P = .011$ for RYGB versus controls, $P = .002$ for SG versus controls, $P = .349$ for RYGB versus SG).

Conclusion: Both RYGB and SG decrease CVR as measured by carotid IMT in obese women. (Surg Obes Relat Dis 2017;13:848–854.) © 2017 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. All rights reserved.

Keywords:

Carotid intima-media thickness; Cardiovascular risk; Gastric bypass; Obesity surgery; Sleeve gastrectomy; Subclinical atherosclerosis

Supported by grant FIBioHrC EM03/2010. CIBERdem and CIBERObn are also initiatives of Instituto de Salud Carlos III.

*Correspondence: José I. Botella-Carretero, Department of Endocrinology and Nutrition, IRYCIS, CIBERObn, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain.

E-mail: joseignacio.botella@salud.madrid.org

<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.040>

1550-7289/© 2017 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. All rights reserved.

Introduction

Obesity is a major public health problem with rising worldwide prevalence [1]. It is associated with an increase in all-cause mortality and with significant medical comorbidities, [2] including cardiovascular risk factors such

as type 2 diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, prothrombotic states, and sleep apnea, among others [3,4].

In past years, use of bariatric surgical procedures for the treatment of severe obesity has increased steadily as a result of their more successful weight loss and long-term weight maintenance compared with weight loss strategies based on diet and lifestyle changes [5]. This tendency has also been driven by the relatively low mortality and complication rate of modern bariatric surgical procedures that, although not free from long-term nutritional and metabolic issues [6–9], clearly compensate for the high risks associated with severe obesity.

Long-term outcomes after bariatric surgery include the resolution of many metabolic complications associated with obesity [10,11] as well as other endocrine disorders, such as polycystic ovary syndrome in women and hypogonadotropic hypogonadism in men [12–14]. Furthermore, a beneficial impact of obesity surgery on the incidence of cardiovascular events and reduction in cardiovascular deaths has been consistently demonstrated compared with standard obesity treatment [15,16].

Among the many cardiovascular risk markers commonly employed, an increase in the common carotid intima-media thickness (IMT) has been associated with unfavorable classical cardiovascular risk factors and systemic atherosclerosis [17,18]. Therefore, noninvasive assessment of IMT of the carotid arteries by high-resolution B-mode ultrasonography is widely used as predictor of future stroke and myocardial infarction [19], and it can be considered a surrogate clinical endpoint [20].

Obesity surgery has been shown to diminish carotid IMT in some previous studies, as reported by a recent meta-analysis [21]. However, data from direct comparisons of different bariatric techniques are scarce [22,23], and previous studies included heterogeneous groups of patients with different baseline cardiovascular risk, some lacking an adequate nonsurgical control group for comparison. Furthermore, sex dimorphism in cardiovascular risk has been previously shown [24] but has not always been taken into account in previous studies.

The aim of the present study was to evaluate the changes in IMT after obesity surgery in a homogeneous group of women with high baseline cardiovascular risk, as defined by the presence of metabolic syndrome, comparing the most frequently used bariatric techniques today: Roux en Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG).

Methods

Patients and study design

Forty female candidates for obesity surgery presenting with high cardiovascular risk, defined by the presence of metabolic syndrome, were included in the study. Of them, 20 received laparoscopic RYGB and 20 received SG. The

indication for each surgical technique was made according to international guidelines for obesity surgery and our hospital's protocol, precluding randomization of the surgical technique for this reason. Our protocol allocates patients with body mass index (BMI) >45 preferentially to RYGB. The main characteristics of the RYGB procedure include a 20- to 40-mL gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80–100 cm from the Treitz ligament, and a 120- to 200-cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32 F orogastric tube. Twenty control women matched for age and cardiovascular risk were also recruited, and were treated with diet and lifestyle modification.

A diagnosis of metabolic syndrome, according to the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute [25], requires the presence of 3 or more of the following criteria: central obesity with a waist circumference (WC) ≥ 88 cm, triglycerides ≥ 150 mg/dL, blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg, fasting glucose ≥ 100 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol ≤ 50 mg/dL, previous diagnosis of type 2 diabetes or treatment for hypertension, or lipid disorders. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), a validated and recommended method for estimating cardiovascular risk in the Spanish population [26], was also calculated for each patient and control at baseline.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric condition or active substance abuse, active neoplastic disease, pregnancy, unstable or incurable serious preexisting co-morbidities, and treatment with thiazolidinediones. Both patients and controls were evaluated at baseline and 1 year after surgery or after starting conventional treatment with diet and lifestyle modification, respectively. Written informed consent was obtained from every participant, and the study was approved by the Institutional Review Board of our institution.

The primary endpoint of the study was the change in carotid IMT on both sides, and the secondary endpoints were changes in cardiovascular risk factors including BMI, WC, blood pressure, lipid profiles, fasting glucose, insulin resistance, and C-reactive protein (CRP).

Between 8:00 a.m. and 9:00 a.m. after a 12 h overnight fast, an indwelling intravenous line was placed in a forearm vein, and after 15–30 minutes, basal blood samples were obtained from each patient. Office blood pressure and anthropometric parameters were also recorded and BMI was calculated. WC was measured as the smallest perimeter between the costal border and the anterior suprailiac spines. Excess body weight (EBW) was calculated as the difference between baseline weight and ideal weight. Ideal weight was calculated as the weight corresponding to a BMI of 25 kg/m², given a previous lack of consensus for the precise definition of EBW [27,28]. Excess weight loss (EWL) was calculated as the percentage of weight loss attained from baseline EBW.

Assays

Serum glucose levels were measured by standard colorimetric methods, using the Architect ci8200 analyzer (Abbott Diagnostics, Berkshire, UK). Fasting insulin was measured by immunochemoluminescence (Immulin 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, UK), with a coefficient of variation <10%. Insulin resistance in the fasting state was estimated by homeostasis model assessment (HOMAIR). Levels of HDL cholesterol were measured in supernatant after plasma precipitation with phosphotungstic acid and Mg^{2+} (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). Levels of total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic methods (Menarini Diagnostica, Florence, Italy). The LDL cholesterol level was calculated by using Friedewald's formula. CRP was measured by a high-sensitivity colorimetric latex immunoassay (MULTIGENT CRP Vario assay, Sentinel CH, Milan, Italy) using the Architect ci8200 analyzer. Fibrinogen levels were measured by the standard Claus method in blood samples collected in citrate-containing tubes, as previously reported [29].

Carotid intima-media measurement

IMT was estimated by ultrasonography at baseline and 1 year after the bariatric procedure in surgical patients, and after 1 year of treatment with diet and lifestyle modification in controls. Ultrasonography was performed in all patients by the same experienced vascular surgeon, using a Toshiba Nemio (Toshiba Corporation, Otawara-Shi, Japan) with a linear multifrequency 8–12 MHz ultrasound probe. The vascular surgeon was blinded to the treatment applied, including the surgical technique in women who had bariatric surgery. Carotid IMT was measured as the distance between intima-span layer and media-adventitia layer. IMT was measured in both carotid arteries at the far wall of common carotid artery, 1 cm below the carotid bifurcation. Measurements were obtained at maximum B-mode sonography resolution during diastole. Three measurements were done at each carotid artery, and the arithmetical mean of the 6 measurements was used for the analysis. The intra-observer coefficient of variation for carotid IMT measurement was 9.7% for the investigator who performed the ultrasonography, similar to what was previously shown at our center [30].

Statistics

A priori power analysis was performed using Ene 3.0 software (<http://www.e-biometria.com>). To detect a difference ≥ 1 mm [31] in carotid IMT in patients before and after surgery, with an SD = .1, power = .8 and α = .05, at least 10 patients were needed for a 2-tail estimate. To detect a difference ≥ 1 mm in carotid IMT in patients who had undergone different techniques, with a SD of

.1 power = .80 and α = .05, at least 17 patients in each group were needed for a 2-tail estimate.

Results are expressed as means \pm SD unless otherwise stated. The Kolmogorov-Smirnov statistic was applied to continuous variables. Logarithmic or square root transformations were applied as needed to ensure normal distribution of the variables. One-way analysis of variance followed by Dunnett or Tukey test, as appropriate, was used to compare the central tendencies of the different groups. To evaluate discontinuous variables, we used the χ^2 test and Fisher's exact test, as appropriate. Comparisons of continuous variables before and after bariatric surgery were performed using repeated-measures general linear model analysis, and the group of patients (controls, RYGB, or SG) was introduced as the between-patients effect. Analyses were performed using SPSS 17 (SPSS Statistics, Chicago, IL). P < .05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 shows the baseline characteristics of the patients. Only 18 of the 20 women in the control group were available for analysis after 1 year. None of the women who had bariatric surgery was lost to follow-up.

As expected from the strict application of the hospital bariatric surgical protocol, patients who had RYGB presented increased BMI, EBW, WC, and fasting insulin values compared with patients who had SG and controls who had done diet and lifestyle modification, whereas HOMAIR was increased only in the former compared with controls (Table 1). We did not observe differences in carotid intima-media thickness, blood pressure levels, lipid profiles, fasting glucose, smoking habit, or previous cardiovascular events between any of the groups (Table 1). Four patients in each group were treated with hypoglycemic agents at baseline, whereas 7 of the controls, 11 of the SG patients, and 12 of the RYGB patients were on antihypertensive agents. On the other hand, the number of patients on statins was higher in the RYGB group (7 patients) than in the SG group (1 patient) or the diet and lifestyle modification group (3 controls). The cardiovascular risk measured by SCORE was high (5–9% at 10 yr) in all patients except for 1 control, 1 SG patient, and 1 RYGB patient who had very high risk (>10% at 10 yr).

Regarding the primary endpoint of the study, mean carotid IMT decreased 1 year after surgery irrespective of the surgical technique used, whereas no changes were observed in the control women with conventional therapy (Wilks's λ = .802, P = .002 for the interaction; P = .011 for RYGB versus controls; P = .002 for SG versus controls; P = .349 for RYGB versus SG; Fig. 1).

Table 2 shows the results of the secondary endpoints of the study. After 1 year of follow-up, a statistically significant EWL and a decrease in BMI, WC, and blood pressure values were observed in patients who had either SG or

Table 1.
Baseline characteristics of the severely obese women included in the study

	Controls (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Carotid intima-media thickness (mm)	.74 ± .14	.73 ± .13	.76 ± .15
Age (yr)	52 ± 7	46 ± 9	48 ± 8
Body mass index (kg/m ²)	42 ± 6	43 ± 4	47 ± 6 ^{*,†}
Excess weight (kg)	42 ± 15	45 ± 11	57 ± 17 ^{*,†}
Waist circumference (cm)	118 ± 13	119 ± 9	133 ± 13 ^{*,†}
Systolic blood pressure (mm Hg)	146 ± 20	146 ± 24	139 ± 19
Diastolic blood pressure (mm Hg)	92 ± 15	87 ± 13	87 ± 12
Fasting glucose (mg/dL)	108 ± 16	114 ± 34	111 ± 24
Fasting insulin (μU/mL)	15 ± 10	15 ± 10	25 ± 14 ^{*,†}
HOMA1R	3.9 ± 2.6	4.3 ± 4.5	6.8 ± 3.9 [*]
CRP (mg/dL)	8.7 ± 7.4	9.5 ± 7.8	14.8 ± 10.5
Fibrinogen (mg/dL)	397 ± 108	420 ± 82	449 ± 92
Total cholesterol (mg/dL)	204 ± 34	210 ± 51	201 ± 30
HDL cholesterol (mg/dL)	48 ± 11	49 ± 14	47 ± 7
LDL cholesterol (mg/dL)	129 ± 28	132 ± 44	125 ± 26
Triglycerides (mg/dL)	135 ± 51	153 ± 88	136 ± 61
Diabetes	4 (22%)	5 (25%)	5 (25%)
Hypertension	9 (50%)	12 (60%)	13 (65%)
Dyslipidemia	8 (44%)	4 (20%)	7 (35%)
Smokers	5 (28%)	7 (35%)	7 (35%)
Ischemic heart disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Previous stroke	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)

CRP = C-reactive protein; HDL = high-density lipoprotein; HOMA1R = homeostatic model assessment of insulin resistance; LDL = low-density lipoprotein; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; SG = sleeve gastrectomy.

^{*}P < .05 versus controls.

[†]P < .05 versus SG.

Data are means ± standard deviation or counts (percentage).

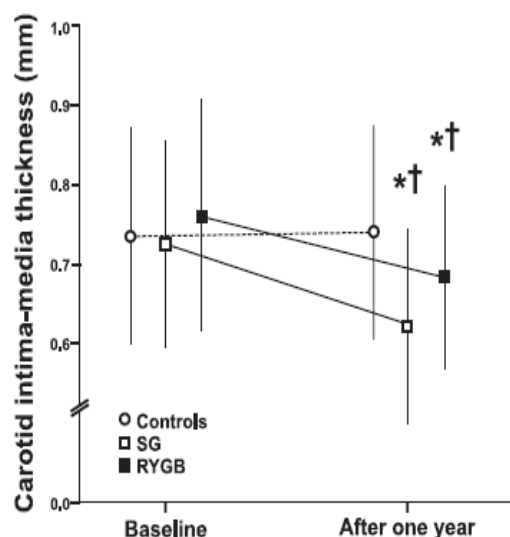


Fig. 1. Changes in carotid intima-media thickness during 1 year of follow-up. Data are means ± standard deviation. SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass. ^{*}P < .05 for the difference from baseline to the end of study. [†]P < .05 for the difference versus controls. No differences were found between the 2 surgical procedures.

RYGB, with no differences in magnitude depending on the surgical technique. With the exception of a small decrease in diastolic blood pressure, these changes were not observed in the controls with diet and lifestyle modifications. A similar pattern of changes was observed for the surgical and control groups for biochemical variables, including a decrease in fasting glucose, triglycerides, and CRP concentrations and an increase in HDL cholesterol levels, yet the decreases in fasting insulin and HOMA1R observed in the surgical groups were larger after RYGB than after SG (Table 2). Finally, serum LDL cholesterol concentrations decreased only in the RYGB patients (Table 2).

Regarding the need for pharmacologic treatment for co-morbidities, hypoglycemic agents were still prescribed to 1 patient after RYGB, 2 after SG, and 5 of the controls. Fewer patients required antihypertensive agents at the end of the study in all groups, with 6 RYGB patients, 6 SG patients, and 5 controls still on these drugs. On the other hand, the number of patients on statins was reduced only after RYGB (2, 3, and 3 patients were on statins in the RYGB, SG, and control groups, respectively). Regarding cardiovascular events, 1 control suffered from a cerebrovascular event 7 months after the study and 1 RYGB patient suffered from microvascular angina with normal coronary angiography 36 months after entering the study (data recorded at the time of writing the final version of this manuscript).

Discussion

Infiltration of the subintimal layer of arteries by lipids and inflammatory cells constitutes an early process in the atherosclerotic continuum, and a thick intima-media complex serves as a proxy for generalized atherosclerosis [20]. A meta-analysis of 16 studies including 36,984 participants found a 16% increase in the risk of future cardiovascular events per .1 mm increase in carotid IMT [31]. Therefore, monitoring carotid IMT as a marker of subclinical atherosclerosis may serve for evaluating improvement in cardiovascular risk after obesity surgery.

In the present study, we found a decrease of .1 mm in IMT 1 year after bariatric surgery in severely obese women with metabolic syndrome. The improvement in carotid IMT was similar with RYGB and SG. On the contrary, severely obese women who had conventional treatment with diet and lifestyle modification for 1 year showed no changes in carotid IMT.

The decrease in carotid IMT observed in our study is similar to that observed by others. A recent meta-analysis of 6 studies reporting carotid IMT measurements before and after bariatric surgery indicated a mean decrease of .17 mm in this marker of subclinical atherosclerosis, even though there was substantial heterogeneity among the studies analyzed [21]. Karason et al. [32] showed a carotid IMT progression of .024 mm/yr among 20 severely obese

Table 2.
Changes in primary and secondary outcomes after 1 year of follow-up

	Controls (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Carotid IMT (mm)	.01 ± .11	-.11 ± .10 ^{*,†}	-.08 ± .09 ^{*,†}
Excess weight loss (%)	-6.5 ± 19.3	-71.1 ± 23.1 ^{*,†}	-72.4 ± 13.3 ^{*,†}
Body mass index (kg/m ²)	-1.3 ± 4.2	-12.4 ± 3.9 ^{*,†}	-15.9 ± 4.9 ^{*,†}
Waist circumference (cm)	-.3 ± 4.6	-16.7 ± 12.4 ^{*,†}	-25.2 ± 13.4 ^{*,†}
Systolic blood pressure (mm Hg)	-6.6 ± 18.8	-12.1 ± 23.0 [*]	-17.2 ± 20.0 [*]
Diastolic blood pressure (mm Hg)	-6.7 ± 10.1 [*]	-11.2 ± 13.9 [*]	-10.3 ± 17.1 [*]
Fasting glucose (mg/dL)	-1.4 ± 20.0	-22.7 ± 24.8 ^{*,†}	-26.9 ± 20.4 ^{*,†}
Fasting insulin (μU/mL)	-.9 ± 5.6	-7.1 ± 8.3 ^{*,†}	-20.0 ± 14.7 ^{*,†}
HOMA1R	-.03 ± 2.05	-2.8 ± 4.0 [*]	-6.1 ± 3.9 ^{*,†}
CRP (mg/dL)	-.4 ± 6.3	-5.8 ± 6.8 ^{*,†}	-12.0 ± 11.5 ^{*,†}
Fibrinogen (mg/dL)	10.7 ± 83.4	-44.4 ± 91.4	-24.5 ± 120.6
HDL cholesterol (mg/dL)	.3 ± 5.8	8.5 ± 9.8 ^{*,†}	11.3 ± 10.0 ^{*,†}
LDL cholesterol (mg/dL)	-5.2 ± 24.1	-1.6 ± 30.6	-20.9 ± 26.7 [*]
Triglycerides (mg/dL)	-16.7 ± 58.1	-61.8 ± 88.5 [*]	-48.9 ± 57.2 [*]

CRP = C-reactive protein; HDL = high-density lipoprotein; HOMA1R = homeostatic model assessment of insulin resistance; IMT = intima-media thickness; LDL = low-density lipoprotein; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; SG = sleeve gastrectomy.

^{*}P < .05 for the difference from baseline to the end of study.

[†]P < .05 for the difference versus controls.

[‡]P < .05 for the difference versus SG.

Data are mean differences ± standard deviation.

patients who had gastroplasty compared with .068 mm/yr progression in the control obese group. Sturm et al. [33] reported an IMT reduction of .03 mm 18 months after adjustable gastric banding in 37 obese patients, Sarmento et al. [34] showed a decrease in IMT of .13 mm in obese women 1 year after RYGB, and Lundby et al. [35] showed a decrease of .026 mm, a figure that was even larger in patients with diabetes or impaired glucose tolerance. Larger reductions in carotid IMT after RYGB have been reported by Habib et al. [36] in a 2-year prospective study of 50 obese patients, consisting of a mean change from .84 to .50 mm; by Saleh et al. [37], who found a similar decrease in 47 patients; and very recently by Marchessi et al. [38] in 30 patients. Different baseline characteristics of the patients included in these studies regarding sex, grade of obesity, baseline cardiovascular risk, length of follow-up after surgery, and bariatric techniques applied might have been responsible for these differences [21].

The possibility that the bariatric technique used might influence the improvement observed in carotid IMT after weight loss has been addressed by a few studies to date. Garcia et al. [23] conducted a study that included 31 obese men and women, of whom 14 had RYGB, 13 had SG, and 4 were not operated on served as controls. Similar to our present results, they found a mean .09 mm decrease in carotid IMT after both surgical procedures, without differences between techniques, whereas in the 4 obese controls, carotid IMT increased from .52 to .58 mm [23]. On the other hand, Tchoner et al. [22] reported a larger decrease in carotid IMT with RYGB (.058 mm) than with gastric banding (.012 mm) 5 years after surgery, yet the lesser efficacy of long-term weight loss and maintenance of

weight with gastric banding might have favored the results observed with RYGB in their study.

As did these earlier studies, our present study has the major limitation of a lack of randomization in the allocation of patients to the different groups of intervention. This biased adiposity, insulin resistance, and use of statins, all of which were of higher magnitude in the subgroup of RYGB patients. Therefore, although our study was powered to detect differences between the 2 surgical techniques, we cannot conclude beyond doubt that RYGB and SG are equally effective in decreasing the cardiovascular risk of severely obese patients.

Our study has several advantages, such as being based on a homogeneous population in terms of age, baseline cardiovascular risk, and strict follow-up of patients with bariatric surgery. Besides, by including only women, we avoided the possible interference of sex dimorphism on cardiovascular risk [24]. Moreover, our study was powered to detect a clinically relevant change in carotid IMT, because, as mentioned before, every .1 mm increase in carotid IMT carries a 16% increased risk for future cardiovascular events [31]. Of note, the .1 mm decrease in carotid IMT is larger than the improvements observed with other interventions for metabolic disorders. For example, pravastatin administration in patients with dyslipidemia resulted in less progression of carotid IMT (.0456 mm/yr) compared with placebo (.0295 mm/yr) [39]. Olmesartan administration in 78 hypertensive patients followed for 2 years resulted in a reduction of carotid IMT of .09 mm [40]. Therefore, both RYGB and SG are powerful interventions to decrease the carotid IMT of obese women with high cardiovascular risk, even in the short term.

Conclusion

Both RYGB and SG decrease carotid IMT in severely obese women at high risk for cardiovascular disease, whereas such a decrease was not observed after diet and lifestyle changes. Future studies should address whether or not RYGB and SG are equally effective in decreasing cardiovascular risk in the long term.

Disclosure

The authors have no commercial associations that might be a conflict of interest in relation to this article.

Acknowledgments

We thank the nursing staff of the department of endocrinology and nutrition for their help with the anthropometric and blood sampling of patients.

References

- [1] Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):557–67.
- [2] Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363(23):2211–9.
- [3] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898–918.
- [4] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083–96.
- [5] Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23(4):427–13.
- [6] Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Gomez-Martin JM, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2011;21(6):744–50.
- [7] Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss: relation with bone mineral density. *Obes Surg* 2010;20(4):468–73.
- [8] Chapin BL, LeMar HJ Jr, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg* 1996;131(10):1048–52; discussion 53.
- [9] Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1061–5.
- [10] Mechanick JJ, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient: 2013 update. Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(Suppl 1):S1–27.
- [11] Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg* 2013;23(12):1994–2003.
- [12] Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Gomez-Martin JM, et al. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2013;36(4):227–32.
- [13] Calderon B, Galdon A, Calanas A, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg* 2014;24(10):1686–92.
- [14] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6364–9.
- [15] Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl 7):S93–7.
- [16] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357(8):741–52.
- [17] Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14(12):1885–91.
- [18] Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis* 1993;102(1):99–105.
- [19] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432–7.
- [20] Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241(2):507–32.
- [21] Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C, et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(3):395–402.
- [22] Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(10):1960–5.
- [23] Garcia G, Bunout D, Mella J, et al. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr Hosp* 2013;28(4):1102–8.
- [24] Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(8):532–42.
- [25] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640–5.
- [26] Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, Ochoa GF, Hueros JJ, Buitrago F. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: a validation study. *Scand J Prim Health Care* 2010;28(4):242–8.
- [27] Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract* 2006;21(3):312–9.

- [28] Montero PN, Stefanidis D, Norton HJ, Gersin K, Kuwada T. Reported excess weight loss after bariatric surgery could vary significantly depending on calculation method: a plea for standardization. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7(4):531–4.
- [29] Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, del Rey Sanchez JM, Maties M, Escobar-Morreale HF. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):469–80.
- [30] Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;22(12):3197–203.
- [31] Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379(9831):2053–62.
- [32] Karason K, Wikstrand J, Sjostrom L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(9):948–56.
- [33] Sturm W, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009;30(16):2038–43.
- [34] Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, Pinto PE, Miranda RB, Ajzen SA. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg* 2009;19(3):339–44.
- [35] Lundby-Christensen L, Tarnow L, Hansen DL, et al. Carotid intima-media thickness is reduced 12 months after gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 2014;28(4):517–22.
- [36] Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2009;104(9):1251–5.
- [37] Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012;22(11):1701–7.
- [38] Marchesi F, Giacosa R, Reggiani V, et al. Morphological changes in the carotid artery intima after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2016, epub ahead of print.
- [39] Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75(7):455–9.
- [40] Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade: the Multicentre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Thromb Haemostasis* 2007;1(2):97–106.

ARTICLE IN PRESS

Clinical Nutrition xxx (2017) 1–5



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Circulating adiponectin increases in obese women after sleeve gastrectomy or gastric bypass driving beneficial metabolic changes but with no relationship with carotid intima-media thickness

Jesús M. Gómez-Martin^a, José A. Balsa^{e, f}, Enrique Aracil^b, María Insenser^{a, d}, Pablo Priego^c, Héctor F. Escobar-Morreale^{a, d}, José I. Botella-Carretero^{a, e, *}^a Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain^b Department of Vascular Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain^c Department of General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain^d Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain^e Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, Spain^f Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Infanta Sofía & Universidad Europea, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 July 2017

Accepted 5 October 2017

Keywords:

Adiponectin
Metabolic syndrome
Obesity surgery
Gastric bypass
Sleeve gastrectomy
Carotid intima-media

SUMMARY

Background & aims: Obesity surgery induces beneficial effects in metabolic and cardiovascular parameters. Adiponectin increase might be associated with some of these changes. However, direct comparison between different surgical techniques has not been extensively performed.**Methods:** We studied 20 obese women submitted to laparoscopic Roux en Y gastric bypass (RYGB) and 20 to sleeve gastrectomy (SG). Twenty control women matched for age and baseline metabolic profiles were also included. Both patients and controls were followed up for one year after surgery or conventional treatment with diet and exercise, respectively. Serum adiponectin was measured at baseline, 6 months and 1 year after, as well as lipid profiles, sex hormone binding globulin (SHBG), fasting glucose and insulin. Carotid intima-media thickness was measured by ultrasonography at baseline and after 1 year. **Results:** Circulating adiponectin increased after obesity surgery (more markedly following RYGB than after SG), whereas no changes were observed in the controls (Wilks' $\lambda = 0.659$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P = 0.016$ for SG vs. controls, $P = 0.040$ for RYGB vs. SG). The percentage increment in adiponectin correlated positively with changes in SHBG ($r = 0.404$, $P = 0.002$) and negatively with changes in weight ($r = -0.531$, $P < 0.001$), waist circumference ($r = -0.426$, $P = 0.001$), fasting glucose ($r = -0.356$, $P = 0.006$), and insulin ($r = -0.496$, $P < 0.001$). No correlation was found with carotid intima-media thickness ($r = -0.055$, $P = 0.679$).**Conclusions:** RYGB induces a higher increase in adiponectin than SG, which parallels SHBG, the reduction of fasting insulin and insulin resistance. On the other hand, no association was found with carotid intima-media, lipid profiles or blood pressure.

© 2017 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Obesity, a major public health issue [1] is associated with an increase in mortality and many comorbidities [2]. The latter include

several cardiovascular risk factors such as type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, and prothrombotic states, among others [3,4].

Obesity surgery procedures have increased steadily in the past decades because of a higher long-term weight loss than that achieved by diet and life-style modifications [5]. This tendency has also been driven by the low complications of laparoscopic surgical procedures that, although not free of nutritional and metabolic problems [6–9], clearly compensate for the high long-term morbidity of severe obesity.

* Corresponding author. Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain. Fax: +34 91 336 9029.

E-mail address: joseignacio.botella@salud.madrid.org (J.I. Botella-Carretero).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.003>

0261-5614/© 2017 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

ARTICLE IN PRESS

2

J.M. Gómez-Martin et al. / Clinical Nutrition xxx (2017) 1–5

The remission of many metabolic and hormonal disorders [10–14] and the reduction in cardiovascular risk are superior with obesity surgery [15,16]. To this regard, we have recently reported that both Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) induced a decrease in carotid intima-media thickness superior to medical treatment [17].

Adiponectin is an adipokine that decreases insulin resistance, has anti-inflammatory and vasculo-protective properties, and has been linked to obesity, diabetes, and cardiovascular disease [18]. Besides, a recent meta-analysis has shown suggestive but not conclusive evidence for a negative association between circulating adiponectin and carotid intima-media thickness [19]. On the other hand, a large previous prospective study found no association of circulating adiponectin with incident diabetes or myocardial infarction two years after bariatric surgery [20].

Given these controversies and the lack of controlled studies that directly compare different surgical techniques, we aimed to evaluate the changes in circulating adiponectin after RYGB and SG. We also aimed to characterize its associations with the metabolic profile and the cardiovascular risk in a homogeneous group of obese women presenting with the metabolic syndrome. By selecting only women, we tried to avoid the possible interference of the already known sexual dimorphism in metabolic function and cardiovascular risk.

2. Patients and methods

2.1. Patients and study design

We included 40 women submitted to obesity surgery, who met the criteria for the metabolic syndrome [21] and, hence, had a high cardiovascular risk. Half of them were submitted to laparoscopic RYGB and half were submitted to SG following international guidelines for obesity surgery and our hospital's protocol. This local protocol allocates patients with body mass index (BMI) above 45 kg/m² preferentially to RYGB – although patients with BMI > 45 kg/m² were not excluded for a SG procedure – and, therefore, it precluded randomization of the surgical technique. However, for the rest of the inclusion criteria no other distinction was made between both surgical techniques.

The main characteristics of RYGB procedure include a 20–40 ml gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80–100 cm from Treitz ligament, and a 120–200 cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32F orogastric tube. Twenty control women matched for age and cardiovascular risk were also recruited and submitted to treatment with diet and life-style modification.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric conditions or active substance abuse, active neoplastic disease, pregnancy, unstable or incurable serious pre-existing comorbidities, and current treatment with thiazolidinediones. Both patients and controls were evaluated at baseline and one year after surgery or after starting conventional treatment with diet and life-style modification, respectively. Patients were also reevaluated six months after surgery for anthropometric and analytical evaluation (but not for carotid intima-media measurements). In two controls and two patients submitted to SG serum samples were not available for measurements of adiponectin. Missing data were handled by carrying forward the latest observation in these cases. Data of the change in carotid intima-media thickness of these patients were reported before [17]. The study was approved by our Institution and written informed consent obtained from every participant.

Basal blood samples were obtained in every woman after an overnight fast. Office blood pressure, waist circumference (WC),

weight and height were also recorded and BMI calculated. Excess body weight (EBW) was calculated as baseline body weight minus the ideal weight [17,22,23]. Excess weight loss (EWL) was calculated as the percentage of weight loss from baseline EBW.

2.2. Diet and life-style modifications

Control women were prescribed a modified Mediterranean diet aimed to a caloric restriction of 400–500 Kcal per day by an expert dietitian. Estimated energy expenditure was calculated by the World Health Organization (WHO) formulas in these patients. Distribution of carbohydrates, fat and proteins in the prescribed diets was 55, 30 and 15% respectively. Patients attended bimonthly interviews with the dietitian for nutritional counseling and follow-up during the study period. Regularly moderate intensity aerobic exercise 120 min per week was recommended to all of them, although not quantified or supervised by our team.

For those women submitted to obesity surgery, a 1400 Kcal per day preoperative diet was prescribed two to three months before the intervention with a distribution of carbohydrates, fat and proteins of 36, 26 and 38% respectively (which is part of our local protocol). After surgery, a transition diet was supervised monthly by a dietitian from a liquid diet to a solid one for the first month. A fractionated diet with 5–6 mixed meals was then prescribed throughout the study period. Alcohol beverages, sugars and high-glycemic index carbohydrates were excluded from this diet. Adherence was supervised by an expert dietitian at three months intervals during the study period. Low intensity exercise was recommended for the first three months after surgery with a progressive increase to moderate or even high intensity exercise for 120 min per week, although not directly quantified or supervised by our team.

2.3. Assays

Adiponectin was measured by ELISA in serum samples by duplicate with a commercial kit (SPI-Bio's human adiponectin enzyme immunoassay kit, Bertin Pharma, Montigny Le Bretonneux-France) with a sensitivity of 7 ng/dL and an intra- and interassay CVs of 6.7% and 7.7% respectively. Serum glucose levels, fasting insulin, c-peptide, lipid profiles and SHBG were measured as previously described [17]. Insulin sensitivity was estimated by homeostasis model assessment (HOMAIR).

2.4. Statistics

A priori power analysis was performed as reported before [17]. A total sample size of 24 subjects was enough to detect a mean difference of 3 ng/dL of serum adiponectin with a SD of 5 in the follow-up period, with a power = 0.80 and α = 0.05.

Results are expressed as means \pm SD unless otherwise stated. The Kolmogorov–Smirnov statistic was used to assess normality. Logarithmic or square root transformations were applied if needed. One-way analysis of variance followed by Dunnett's or Tukey's tests was used to compare the central tendencies of the different groups. For non-parametric variables Kruskal–Wallis test followed by Mann–Whitney U tests were employed. For discontinuous variables we used the χ^2 test and Fisher's exact test. Comparisons of continuous variables before and after surgery were performed using repeated-measures GLM analysis, and the group of subjects (controls, RYGB or SG) was introduced as the between-subjects effect. The comparison of the magnitude of the changes in the dependent variables during follow up (calculated as the percentage increment from baseline) were performed by one-way ANOVA followed by posthoc analyses (Dunnett's and Tukey's tests) or by

ARTICLE IN PRESS

J.M. Gómez-Martin et al. / Clinical Nutrition xxx (2017) 1–5

3

Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests as appropriate. Bivariate correlation was employed to study the association between two continuous variables using Pearson's tests. Analyses were performed using SPSS 17 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

Baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. As expected from our surgical protocol, patients submitted to RYGB presented increased BMI, EBW, WC, fasting insulin and C-peptide values compared with patients submitted to SG and also to controls, whereas insulin resistance was higher and serum adiponectin lower only compared with controls (Table 1).

We did not observe differences in blood pressure, lipid profiles, fasting glucose, or smoking between any of the groups (Table 1). Four patients in each group were treated with hypoglycaemic agents at baseline, whereas 7 of the controls, 11 of the patients submitted to SG and 12 of the patients who received a RYGB were on antihypertensive agents. On the other hand, the number of patients on statins were higher in the group submitted to RYGB (7 patients) than in the groups treated with SG (one patient) or diet and life-style modification (3 controls).

Regarding circulating adiponectin concentrations, there was an increase after surgery – of a higher magnitude after RYGB than after SG – whereas no changes were observed in the control women submitted to conventional therapy (Wilks' $\lambda = 0.659$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P = 0.016$ for SG vs. controls, $P = 0.040$ for RYGB vs. SG, Fig. 1). Introducing type 2 diabetes of the patients as a covariate did not change the results (Wilks' $\lambda = 0.994$, $P = 0.855$ for the interaction with the covariate diabetes).

A similar pattern was found for the increase in SHBG (Wilks' $\lambda = 0.552$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P = 0.012$ for SG vs. controls, $P = 0.025$ for RYGB vs. SG), and the decrease in fasting insulin (Wilks' $\lambda = 0.542$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P = 0.001$ for SG vs. controls, $P = 0.006$ for RYGB vs. SG) and HOMAIR (Wilks' $\lambda = 0.642$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P < 0.001$ for SG vs. controls, $P = 0.011$ for RYGB vs. SG) (Fig. 1).

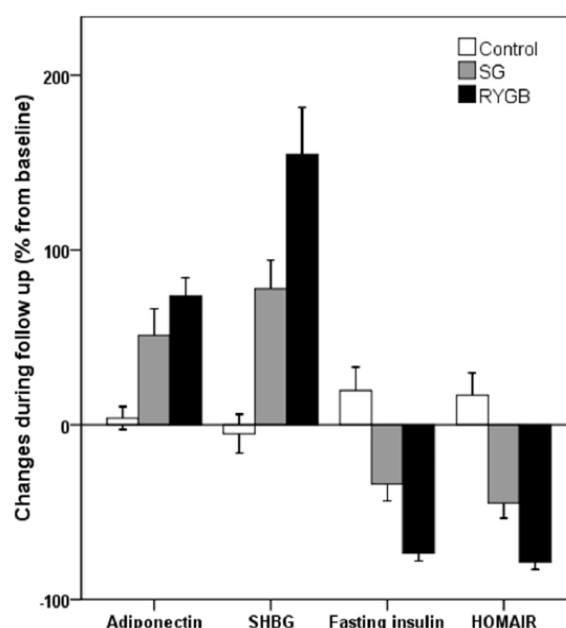


Fig. 1. Changes in circulating adiponectin, SHBG and fasting insulin concentrations and homeostasis model assessment of insulin resistance 1 year following bariatric surgery. Changes are expressed as mean % of baseline values (columns) and standard error of the mean (error bars). SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass. Significant differences were found in all these variables between both surgical techniques and with controls.

Also, a statistically significant EWL and a decrease in BMI, WC and blood pressure were observed in patients submitted to either SG or RYGB, with no differences between surgical techniques (Table 2). Similar decreases in fasting glucose, and increases in HDL cholesterol levels, were also observed. The change in C-peptide concentrations, as expected, was of similar magnitude as fasting insulin. Serum LDL cholesterol concentrations decreased only in the women submitted to RYGB. Carotid intima-media thickness

Table 1
Baseline characteristics of the included women.

	Controls (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Age (years)	52 ± 7	46 ± 9	48 ± 8
Body mass index (kg/m ²)	42 ± 6	43 ± 4	47 ± 6*,†
Excess body weight (kg)	42 ± 15	45 ± 11	57 ± 17*,†
Waist circumference (cm)	118 ± 13	119 ± 9	133 ± 13*,†
Systolic blood pressure (mmHg)	146 ± 20	146 ± 24	139 ± 19
Diastolic blood pressure (mmHg)	92 ± 15	87 ± 13	87 ± 12
Adiponectin (ng/dL)	10.4 ± 7.4	8.5 ± 2.8	6.4 ± 2.5*
Fasting glucose (mg/dL)	108 ± 16	114 ± 34	111 ± 24
Fasting insulin (μU/mL)	15 ± 10	15 ± 10	25 ± 14*,†
HOMAIR	3.9 ± 2.6	4.3 ± 4.5	6.8 ± 3.9*
C-peptide (ng/mL)	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.8	4.0 ± 1.4*,†
SHBG (μg/mL)	5.6 ± 5.6	4.5 ± 2.7	4.8 ± 4.0
Total cholesterol (mg/dL)	204 ± 34	210 ± 51	201 ± 30
HDL-cholesterol (mg/dL)	48 ± 11	49 ± 14	47 ± 7
LDL-cholesterol (mg/dL)	129 ± 28	132 ± 44	125 ± 26
Triglycerides (mg/dL)	135 ± 51	153 ± 88	136 ± 61
Diabetes	4 (22%)	5 (25%)	5 (25%)
Dyslipidemia	8 (44%)	4 (20%)	7 (35%)
Hypertension	9 (50%)	12 (60%)	13 (65%)
Smokers	5 (28%)	7 (35%)	7 (35%)

Data are means ± SD or counts (percentage). SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux in Y gastric bypass; HOMAIR: homeostatic model assessment of insulin resistance; SHBG: sex hormone binding globulin; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

* $P < 0.05$ vs. controls, † $P < 0.05$ vs. SG.

Please cite this article in press as: Gómez-Martin JM, et al., Circulating adiponectin increases in obese women after sleeve gastrectomy or gastric bypass driving beneficial metabolic changes but with no relationship with carotid intima-media thickness, Clinical Nutrition (2017), <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.003>

ARTICLE IN PRESS

4

J.M. Gómez-Martin et al. / Clinical Nutrition xxx (2017) 1–5

Table 2

Changes in anthropometric and other variables after one year of follow up.

	Controls (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Body mass index (kg/m ²)	−1.3 ± 4.2	−12.4 ± 3.9*,‡	−15.9 ± 4.9*,‡
Excess weight loss (%)	−6.5 ± 19.3	−71.1 ± 23.1*,‡	−72.4 ± 13.3*,‡
Waist circumference (cm)	−0.3 ± 4.6	−16.7 ± 12.4*,‡	−25.2 ± 13.4*,‡
Systolic blood pressure (mmHg)	−6.6 ± 18.8	−12.1 ± 23.0*	−17.2 ± 20.0*
Diastolic blood pressure (mmHg)	−6.7 ± 10.1*	−11.2 ± 13.9*	−10.3 ± 17.1*
Fasting glucose (mg/dL)	−1.4 ± 20.0	−22.7 ± 24.8*,‡	−26.9 ± 20.4*,‡
C-peptide (ng/mL)	−0.2 ± 0.9	−0.7 ± 0.6*,‡	−2.3 ± 1.5*,‡,‡
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.3 ± 5.8	8.5 ± 9.8*,‡	11.3 ± 10.0*,‡
LDL-cholesterol (mg/dL)	−5.2 ± 24.1	−1.6 ± 30.6	−20.9 ± 26.7*
Triglycerides (mg/dL)	−16.7 ± 58.1	−61.8 ± 88.5*	−48.9 ± 57.2*
Carotid IMT (mm)	0.01 ± 0.11	−0.11 ± 0.10*,‡	−0.08 ± 0.09*,‡

Data are mean differences ± SD. SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux in Y gastric bypass; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IMT: intima-media thickness.

*P < 0.05 for the difference from baseline to the end of study, ‡P < 0.05 for the difference vs. controls, †P < 0.05 vs. SG.

decreased in patients after surgery regardless of the technique used, but did not change in controls submitted to conventional treatment (Table 2).

When all participants were pooled together (both women submitted to surgery and those to diet and exercise), a linear relationship was found between the increase in adiponectin (calculated as the percentage increment from baseline) and the changes in many anthropometric and metabolic variables, but not with the decrease in carotid-intima-media thickness (Table 3).

4. Discussion

Our results show that both RYGB and SG induce a marked increase in circulating adiponectin concentrations in parallel to the increase in SHBG levels, and the reduction of fasting insulin and insulin resistance. However, in our series, the increase in adiponectin was not associated with the beneficial effects of obesity surgery on other cardiovascular risk factors such as blood pressure, lipid profiles, or the decrease in the carotid intima-media thickness.

Carotid intima-media thickness is a strong and independent predictor of cardiovascular disease [24], and a recent meta-analysis has shown a weak but not conclusive inverse association between circulating adiponectin and carotid intima-media thickness [19]. On the other hand, in the prospective controlled Swedish Obese Subjects study [20] an association of adiponectin and cardiovascular disease after obesity surgery was not found. The authors

measured circulating total adiponectin in 3299 participants, including 1570 in the obesity surgery group and 1729 in the control group receiving standard care. This study showed that baseline adiponectin and its levels 2-year after surgery were associated with diabetes and myocardial infarction in the control group but not in the surgery group, and it did not predict the benefit of obesity surgery [20].

Obesity surgery increases circulating adiponectin in part by decreasing fat mass and possibly by inducing gene expression in visceral adipose tissue, with no apparent differences between different surgical techniques in earlier studies [25]. The adiponectin increase after obesity surgery has also been suggested to predict the remission of type 2 diabetes with different techniques such as biliopancreatic diversion [26], RYGB and SG [27]. In the later study that included 40 diabetic patients, changes in adiponectin did not correlate with changes in BMI and total body fat or with the surgical technique [27]. Another recent study comparing changes in energy expenditure and circulating cardiometabolic markers 8 weeks and 1 year after RYGB, SG, laparoscopic adjustable gastric band, or a low-calorie diet, showed that the degree of metabolic adaptation was not significantly different between the treatment groups, and neither was the adiponectin increase observed after surgery [28]. On the other hand, a systematic review found that RYGB surgery compared to restrictive surgery led to significantly greater weight loss and improvements in adiponectin and insulin sensitivity [29].

In the present study, we have found a small but significant difference between RYGB and SG in the increase in adiponectin levels, similar to the changes observed in SHBG concentrations. We previously found that in men, RYGB induced a higher increase in circulating SHBG concentrations compared with SG [13]. A previous *in vitro* study using human HepG2 cells as well as human liver biopsies showed that adiponectin administration increased SHBG production via AMPK activation [30]. We might hypothesize that the rise in SHBG concentrations following obesity surgery could be mediated, at least in part, by the increase in adiponectin levels, and that this may be of different magnitude between RYGB and SG.

Our study has several advantages such as being based on a homogeneous population in terms of age, baseline cardiovascular risk and a strict follow up of patients submitted to obesity surgery. Besides, by including only women, we avoided the possible interference of the sexual dimorphism of metabolic function [31]. However, the lack of randomization in the allocation of the patients to the different interventions represents a major limitation. Non-random allocation biased adiposity, insulin resistance and use of statins towards higher magnitudes in the subgroup of patients submitted to RYGB. Also, our study may have been underpowered to detect differences in circulating adiponectin concentrations between patients with or without diabetes.

Table 3

Correlations of changes in circulating adiponectin levels (Δ adiponectin) with those in anthropometric and metabolic variables.

	Δ Adiponectin	
	r	P
Δ Weight loss	−0.531	<0.001
Δ Waist circumference	−0.426	0.001
Δ Systolic blood pressure	−0.030	0.824
Δ Diastolic blood pressure	−0.207	0.119
Δ Fasting glucose	−0.356	0.006
Δ Fasting insulin	−0.496	<0.001
Δ HOMA-IR	−0.493	<0.001
Δ C-peptide	−0.443	0.001
Δ SHBG	0.404	0.002
Δ Total cholesterol	−0.130	0.330
Δ HDL cholesterol	0.146	0.273
Δ LDL cholesterol	−0.204	0.125
Δ Triglycerides	−0.242	0.068
Δ Carotid IMT	−0.055	0.679

Δ = changes in variables expressed as % of baseline values. HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; SHBG: sex hormone binding globulin; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IMT: intima-media thickness.

Please cite this article in press as: Gómez-Martin JM, et al., Circulating adiponectin increases in obese women after sleeve gastrectomy or gastric bypass driving beneficial metabolic changes but with no relationship with carotid intima-media thickness, Clinical Nutrition (2017), <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.003>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Hospital Ramon y Cajal JC de ClinicalKey.es por Elsevier en junio 03, 2018.

Este artículo es propiedad exclusiva. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2018. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ARTICLE IN PRESS

J.M. Gómez-Martin et al. / Clinical Nutrition xxx (2017) 1–5

5

In conclusion, both RYGB and SG induce an increase in adiponectin which parallels SHBG increase and the reduction of fasting insulin and insulin resistance. These changes are slightly larger following RYGB than following SG. On the other hand, no association was observed between the increase in circulating adiponectin after obesity surgery and the changes in carotid intima-media, lipid profiles or blood pressure values.

Conflict of interest

The Authors declare that they have no conflict of interest.

Authorship & contribution

We state that all of the authors have made substantial contribution to the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and approved the final submitted manuscript.

Acknowledgments

We thank the nurse staff of the Department of Endocrinology and Nutrition for their help with the anthropometric and blood sampling of the patients. Supported by Grant FIBioHrYC EM03/2010. CIBERDEM and CIBEROBN are also initiatives of Instituto de Salud Carlos III.

References


- [1] Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–67.
- [2] Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, Madsen RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–9.
- [3] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
- [4] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–96.
- [5] Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427–36.
- [6] Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Gomez-Martin JM, Peromingo R, Arrieta F, Santiuste C, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2011;21:744–50.
- [7] Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, Caballero C, Munoz-Malo T, Villafuella JJ, et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg* 2010;20:468–73.
- [8] Chapin BL, LeMar Jr HJ, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg* 1996;131:1048–52 [discussion 53].
- [9] Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1061–5.
- [10] Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obes (Silver Spring)* 2013;21(Suppl 1):S1–27.
- [11] Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg* 2013;23:1994–2003.
- [12] Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Gomez-Martin JM, Peromingo R, Huerta L, Carrasco M, et al. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2013;36:227–32.
- [13] Calderon B, Galdon A, Calanas A, Peromingo R, Galindo J, Garcia-Moreno F, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg* 2014;24:1686–92.
- [14] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6364–9.
- [15] Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl. 7):S93–7.
- [16] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–52.
- [17] Gomez-Martin JM, Aracil E, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Balsa JA, Botella-Carretero JJ. Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid intima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:848–54.
- [18] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784–92.
- [19] Gasbarrino K, Gorgui J, Nauche B, Cote R, Daskalopoulou SS. Circulating adiponectin and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2016;65:968–86.
- [20] Herder C, Peltonen M, Svensson PA, Carstensen M, Jacobson P, Roden M, et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care* 2014;37:1401–9.
- [21] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on Epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [22] Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract* 2006;21:312–9.
- [23] Montero PN, Stefanidis D, Norton HJ, Gersin K, Kuwada T. Reported excess weight loss after bariatric surgery could vary significantly depending on calculation method: a plea for standardization. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:531–4.
- [24] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–7.
- [25] Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment – a prospective study. *Obes Surg* 2006;16:1425–32.
- [26] Adami GF, Gradaschi R, Andraghetti G, Scopinaro N, Cordera R. Serum leptin and adiponectin concentration in type 2 diabetes patients in the short and long term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2016;26:2442–8.
- [27] Malin SK, Bena J, Abood B, Pothier CE, Bhatt DL, Nissen S, et al. Attenuated improvements in adiponectin and fat loss characterize type 2 diabetes non-remission status after bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1230–8.
- [28] Tam CS, Redman LM, Greenway F, LeBlanc KA, Haussmann MG, Ravussin E. Energy metabolic adaptation and cardiometabolic improvements one year after gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric band. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3755–64.
- [29] Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg* 2010;20:559–68.
- [30] Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology* 2014;155:2820–30.
- [31] Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella-Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:390–408.

RESEARCH

Open Access



Beneficial changes on plasma apolipoproteins A and B, high density lipoproteins and oxidized low density lipoproteins in obese women after bariatric surgery: comparison between gastric bypass and sleeve gastrectomy

J. M. Gómez-Martin¹, J. A. Balsa^{7,8}, E. Aracil², M. Cuadrado-Ayuso³, M. Rosillo⁴, G. De la Peña^{5,7}, M. A. Lasunción^{5,7}, H. F. Escobar-Morreale^{1,6} and J. I. Botella-Carretero^{1,7*} 

Abstract

Background: The beneficial effects in lipid profiles after obesity surgery might be associated with the decrease in cardiovascular risk. However, direct comparison between different surgical techniques has not been extensively performed.

Methods: In the present study we compare 20 obese women submitted to laparoscopic Roux en Y gastric bypass (RYGB) with 20 women submitted to sleeve gastrectomy (SG). Twenty control women matched for age and baseline cardiovascular risk were also included. Both patients and controls were followed up for 1 year after surgery or conventional treatment with diet and exercise, respectively. Lipid profiles were measured at baseline, 6 and 12 months later. Carotid intima-media thickness was measured by ultrasonography at baseline and at the end of the study.

Results: Women submitted to bariatric surgery showed a decrease in total cholesterol, triglycerides, oxidized-LDL and ApoB, and an increase in HDL and ApoA concentrations that occurred regardless of the surgical procedure. LDL concentrations, however, decreased only after RYGB whereas Lp(a) showed no changes. We did not observe any correlation between the changes in serum lipid concentrations and those in carotid intima-media thickness.

Conclusions: Sleeve gastrectomy and gastric bypass induce a similar beneficial effect on serum lipids in women with high cardiovascular risk 1 year after surgery.

Keywords: Obesity, Bariatric surgery, Lipid metabolism, Low density lipoproteins, Oxidized LDL, Metabolic syndrome

* Correspondence: joseignacio.botella@salud.madrid.org

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Carretera de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain

⁷Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Obesity, a major public health issue [1] is associated with an increase in mortality and many comorbidities [2, 3]. The latter include several cardiovascular risk factors such as type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, and pro-thrombotic states, among others [4, 5].

The use of obesity surgery procedures has increased steadily in the past decades because such procedures characteristically result in much larger long-term weight loss than that usually achieved following diet and life-style modification [6]. This tendency has also been driven by the low complications of modern laparoscopic surgical procedures that, although not free of nutritional and metabolic issues [7–10], clearly compensate for the substantial long-term morbidity and mortality of severe obesity [11]. The remission of many metabolic and hormonal disorders [12–16] and the reduction in cardiovascular risk are also superior with obesity surgery [17, 18].

Focusing on the pro-atherogenic lipid profile, weight loss of at least 5% may result in a decrease in all apolipoprotein B (ApoB)-containing lipoproteins and an increase in the circulating concentrations of large high density-lipoprotein (HDL) particles [19]. Besides, the marked weight loss that usually follows bariatric surgery also ameliorates the atherogenicity of plasma lipoproteins by reducing the ApoB-containing lipoproteins and oxidised low density-lipoproteins (oxLDL), as well as by increasing the HDL-2 subfraction [20].

We have recently reported that both Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) induced a decrease in carotid intima-media thickness that was superior to that attained after medical treatment [21]. We also found an increase in HDL concentrations after bariatric surgery regardless of the surgical technique applied, whereas LDL levels only decreased after RYGB. Although the latter might be considered as an advantage of RYGB over SG in terms of decreasing cardiovascular risk factors, an expanded analysis in lipid profiles are necessary before reaching such a conclusion. Therefore, in the present study we report an expanded analysis of circulating lipids after both RYGB and SG. As it will be seen, the beneficial effects observed on circulating HDL, apolipoprotein A1 (ApoA1), ApoB and oxLDL were of similar magnitude after both surgical techniques.

Methods

Patients and study design

We included 40 women submitted to obesity surgery who met the criteria for the metabolic syndrome [22] and, hence, had a high cardiovascular risk. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) – a validated and recommended method for estimating cardiovascular risk in Spanish population [23] – was also calculated for each patient and control at baseline. Half of them were

submitted to laparoscopic RYGB and half were submitted to SG following international guidelines for obesity surgery and our hospital's own protocol. This local protocol allocates patients with body mass index (BMI) above 45 Kg/m² preferentially to RYGB – although patients with BMI > 45 Kg/m² were not excluded for a SG procedure – and, therefore, it precluded randomization of the subjects for the surgical technique finally applied. Other than BMI, no other characteristic of the patients influenced the allocation to RYGB or SG. Previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus and hypertension followed current international standards [24, 25].

The main characteristics of RYGB procedure include a 20–40 ml gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80–100 cm from Treitz ligament, and a 120–200 cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32F orogastric tube. Twenty control women matched for age and cardiovascular risk were also recruited and submitted to treatment with diet and life-style modification.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric conditions or active substance abuse, active neoplastic disease, pregnancy, unstable or incurable serious pre-existing comorbidities, and current treatment with thiazolidinediones. Both patients and controls were evaluated at baseline and 1 year after surgery or after starting conventional treatment with diet and life-style modification, respectively. Patients were also reevaluated 6 months after surgery for anthropometric and analytical evaluation (but not for carotid intima-media measurements). Data of the change in carotid intima-media thickness of these patients were reported earlier [21].

Basal blood samples were obtained in every woman after an overnight fast. Office blood pressure, waist circumference (WC), weight and height were also recorded and BMI calculated. Excess body weight (EBW) was calculated as baseline body weight minus the ideal weight [26, 27]. Excess weight loss (EWL) was calculated as the percentage of weight loss from baseline EBW.

Control women were prescribed a modified Mediterranean diet, aimed to a caloric restriction of 400–500 kcal per day, by an expert dietitian. Patients attended bi-monthly interviews with the dietitian for nutritional counseling and follow-up during the study period. For those women submitted to obesity surgery, a 1400 kcal per day preoperative diet was prescribed two to 3 months before the intervention and, during the first month after surgery, a transition liquid to solid diet was supervised by a dietitian. A fractionated diet with 5 to 6 mixed meals was then prescribed throughout the study period.

Assays

Levels of fasting HDL cholesterol were measured in supernatant after plasma precipitation with phosphotungstic

acid and Mg^{2+} (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). Levels of total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic methods (Menarini Diagnostica, Florence, Italy). The LDL cholesterol level was calculated by using Friedewald's formula. OxLDL was measured in duplicate by enzyme link immunosorbent assay (ELISA) in fresh EDTA plasma samples using a commercial kit (Mercodia Oxidized LDL ELISA, Mercodia Uppsala, Sweden) with a detection limit of 0.6 mg/dl, and an intra- and interassay CVs of 6.3 and 4.7% respectively. Serum lipoprotein a [Lp(a)], apolipoprotein A1 (ApoA1), and ApoB levels were measured by standard colorimetric methods, using the Architect ci8200 analyzer (Abbott Diagnostics, Berkshire, UK). The Lp (a) assay had a detection limit of 0.83 mg/dl, an intrassay CV of 0.7% and an interassay CVs of 1.9%. Intra- and interassay CVs were 1.4 and 0.7% for ApoA1 and 2.3 and 1.5% for ApoB, respectively. Detection limits for both apolipoproteins were < 3 mg/dl.

Statistics

A priori power analysis was performed as reported before [21]. Results are expressed as means \pm SD unless

otherwise stated. The Kolmogorov–Smirnov statistic was used to assess normality. Logarithmic or square root transformations were applied if needed. One-way analysis of variance followed by Dunnett's or Tukey's tests was used to compare the central tendencies of the different groups. For non-parametric variables Kruskal–Wallis test followed by Mann–Whitney U tests were employed. For discontinuous variables we used the χ^2 test and Fisher's exact test. Comparisons of continuous variables before and after surgery were performed using repeated-measures general linear model (GLM) analysis, and the group of subjects (controls, RYGB or SG) was introduced as the between-subjects effect. The comparison of the magnitude of the changes in the dependent variables during follow up (calculated as the percentage increment from baseline) were performed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by *posthoc* analyses (Dunnett's and Tukey's tests) or by Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests as appropriate. Bivariate correlation was employed to study the association between two continuous variables using Pearson's tests. Analyses were performed using SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1 Baseline characteristics of the included women ($n = 58$)

	Controls ($n = 18$)	SG ($n = 20$)	RYGB ($n = 20$)
Age (years)	52 \pm 7	46 \pm 9	48 \pm 8
Body mass index (kg/m^2)	42 \pm 6	43 \pm 4	47 \pm 6*†
Excess body weight (kg)	42 \pm 15	45 \pm 11	57 \pm 17*†
Waist circumference (cm)	118 \pm 13	119 \pm 9	133 \pm 13*†
Systolic blood pressure (mmHg)	146 \pm 20	146 \pm 24	139 \pm 19
Diastolic blood pressure (mmHg)	92 \pm 15	87 \pm 13	87 \pm 12
Total cholesterol (mg/dL)	204 \pm 34	210 \pm 51	201 \pm 30
HDL-cholesterol (mg/dL)	48 \pm 11	49 \pm 14	47 \pm 7
LDL-cholesterol (mg/dL)	129 \pm 28	132 \pm 44	125 \pm 26
oxLDL (mg/dL)	53 \pm 7	54 \pm 16	59 \pm 12
ApoA1 (mg/dL)	159 \pm 21	156 \pm 28	159 \pm 26
ApoB (mg/dL)	105 \pm 13	110 \pm 25	108 \pm 22
Lp(a) (mg/dL)	38 \pm 59	43 \pm 64	40 \pm 39
Triglycerides (mg/dL)	135 \pm 51	153 \pm 88	136 \pm 61
Diabetes mellitus	4 (22%)	5 (25%)	5 (25%)
Oral antidiabetic drugs	4 (22%)	4 (20%)	5 (25%)
Dyslipidemia	8 (44%)	4 (20%)	7 (35%)
Statins	3 (16%)	1 (4%)	7 (35%)*†
Hypertension	9 (50%)	12 (60%)	13 (65%)
Antihypertensive drugs	7 (37%)	12 (60%)	13 (65%)
Smokers	5 (28%)	7 (35%)	7 (35%)

Data are means \pm SD or counts (percentage)

SG sleeve gastrectomy, RYGB Roux in Y gastric bypass, HDL high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, oxLDL oxidized low density lipoprotein,

ApoA1 apolipoprotein A1, ApoB apolipoprotein B, Lp(a) lipoprotein a

* $P < 0.05$ vs. controls, † $P < 0.05$ vs. SG

Results

The baseline characteristics of the patients are summarized in Table 1. As expected from our surgical protocol, patients submitted to RYGB presented with increased BMI, EBW, and WC (Table 1). We did not observe differences in lipid profiles, blood pressure or percentage of smokers between the groups (Table 1). On the other hand, the number of patients on statins were higher in the group submitted to RYGB than in the groups treated with SG diet and life-style modification (Table 1). The cardiovascular risk measured by

the SCORE was high (5–9% at 10 years) in all patients except for one control, one patient submitted to SG and one patient submitted to RYGB, all of whom showed very high risk (>10% at 10 years).

Compared with non-surgical controls who showed no significant changes in lipid concentrations at the end of the study (Fig. 1), women submitted to bariatric surgery experienced a decrease in total cholesterol, triglycerides, oxLDL and ApoB, and an increase in HDL and ApoA1 concentrations (Fig. 1). The latter changes were similar after sleeve and RYGB, but serum LDL cholesterol

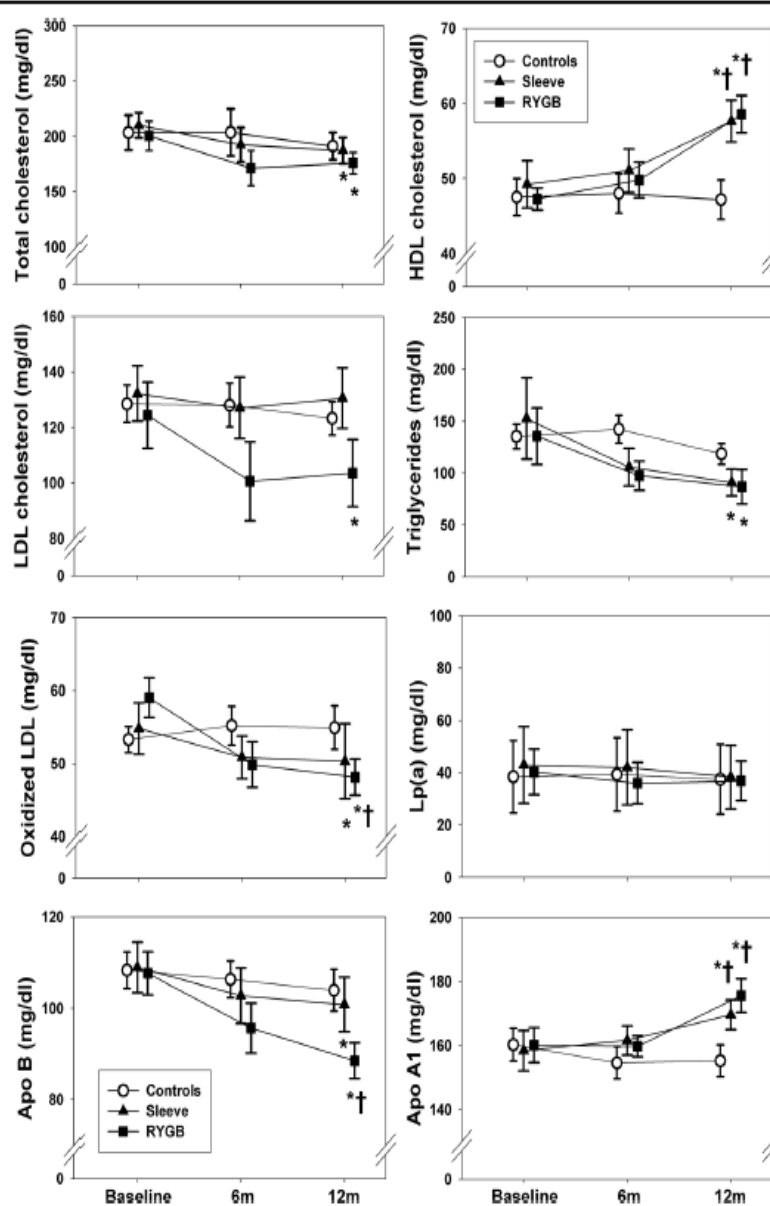


Fig. 1 Changes in circulating lipids 1 year after bariatric surgery. Data are expressed as means (circles for controls, triangles for sleeve and squares for RYGB) and SEM (error bars). RYGB: Roux in Y gastric bypass; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; oxLDL: oxidized low density lipoprotein; Lp(a): lipoprotein a; Apo B: apolipoprotein B; Apo A1: apolipoprotein A1. * $P < 0.05$ from baseline, † $P < 0.05$ compared with controls

decreased only after RYGB (Fig. 1). On the other hand, serum Lp(a) showed no changes in any group (Fig. 1).

Regarding other clinical and analytical variables, a greater EWL and a decrease in BMI, WC and blood pressure were observed after bariatric surgery with no influence of the surgical technique (Table 2). Similarly, carotid intima-media thickness decreased in patients after surgery regardless of the surgical technique but did not change in controls (Table 2). The number of patients on statins was reduced only after RYGB (2, 3 and 3 patients were on statins in the RYGB, SG and control groups at the end of the study, respectively).

When considering all participants as a whole (both women submitted to surgery and those to diet and exercise), there were no correlations between the changes in carotid intima-media thickness and those observed in any of the lipids analyzed (Table 3). Correlations were no significant either when repeating the analysis separating patients into subgroups of surgery and controls (data not shown). At the end of the study BMI showed a negative correlation with HDL ($r = -0.516$, $P < 0.001$) and ApoA1 ($r = -0.462$, $P < 0.001$), and a positive correlation with triglycerides ($r = 0.499$, $P < 0.001$), ApoB ($r = 0.265$, $P = 0.046$) and oxLDL ($r = 0.277$, $P = 0.040$) (Fig. 2). Also, WC showed a positive correlation with triglycerides ($r = 0.399$, $P = 0.009$) and oxLDL ($r = 0.367$, $P = 0.020$) (Fig. 2).

Discussion

Our results show that the pro-atherogenic lipid profile characteristic of women with severe obesity and the metabolic syndrome turns into a healthier one after bariatric surgery, with a significant increase in HDL and ApoA1, and a decrease in LDL, oxLDL and ApoB.

Table 2 Changes in anthropometric and other variables after 1 year of follow up

	Controls (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Body mass index (kg/m ²)	-1.3 ± 4.2	-12.4 ± 3.9*†	-15.9 ± 4.9*†
Excess weight loss (%)	-6.5 ± 19.3	-71.1 ± 23.1*†	-72.4 ± 13.3*†
Waist circumference (cm)	-0.3 ± 4.6	16.7 ± 12.4*†	-25.2 ± 13.4*†
Systolic blood pressure (mmHg)	-6.6 ± 18.8	-12.1 ± 23.0*	-17.2 ± 20.0*
Diastolic blood pressure (mmHg)	-6.7 ± 10.1*	-11.2 ± 13.9*	-10.3 ± 17.1*
Fasting glucose (mg/dL)	-1.4 ± 20.0	-22.7 ± 24.8*†	-26.9 ± 20.4*†
Carotid IMT (mm)	0.01 ± 0.11	-0.11 ± 0.10*†	-0.08 ± 0.09*†

Data are mean differences ± SD

SG sleeve gastrectomy, RYGB Roux in Y gastric bypass, IMT intima-media thickness

* $P < 0.05$ for the difference from baseline to the end of study, † $P < 0.05$ for the difference vs. controls

Table 3 Correlations of changes in carotid IMT with changes in serum lipid concentrations

	Δ Carotid IMT	
	r	p
Δ Total cholesterol	-0.128	0.162
Δ HDL cholesterol	-0.059	0.648
Δ LDL cholesterol	-0.163	0.203
Δ oxLDL	-0.048	0.727
Δ ApoA1	-0.212	0.135
Δ ApoB	-0.072	0.614
Δ Lp(a)	-0.088	0.533
Δ Triglycerides	0.178	0.164

Δ = changes in variables expressed as % of baseline values

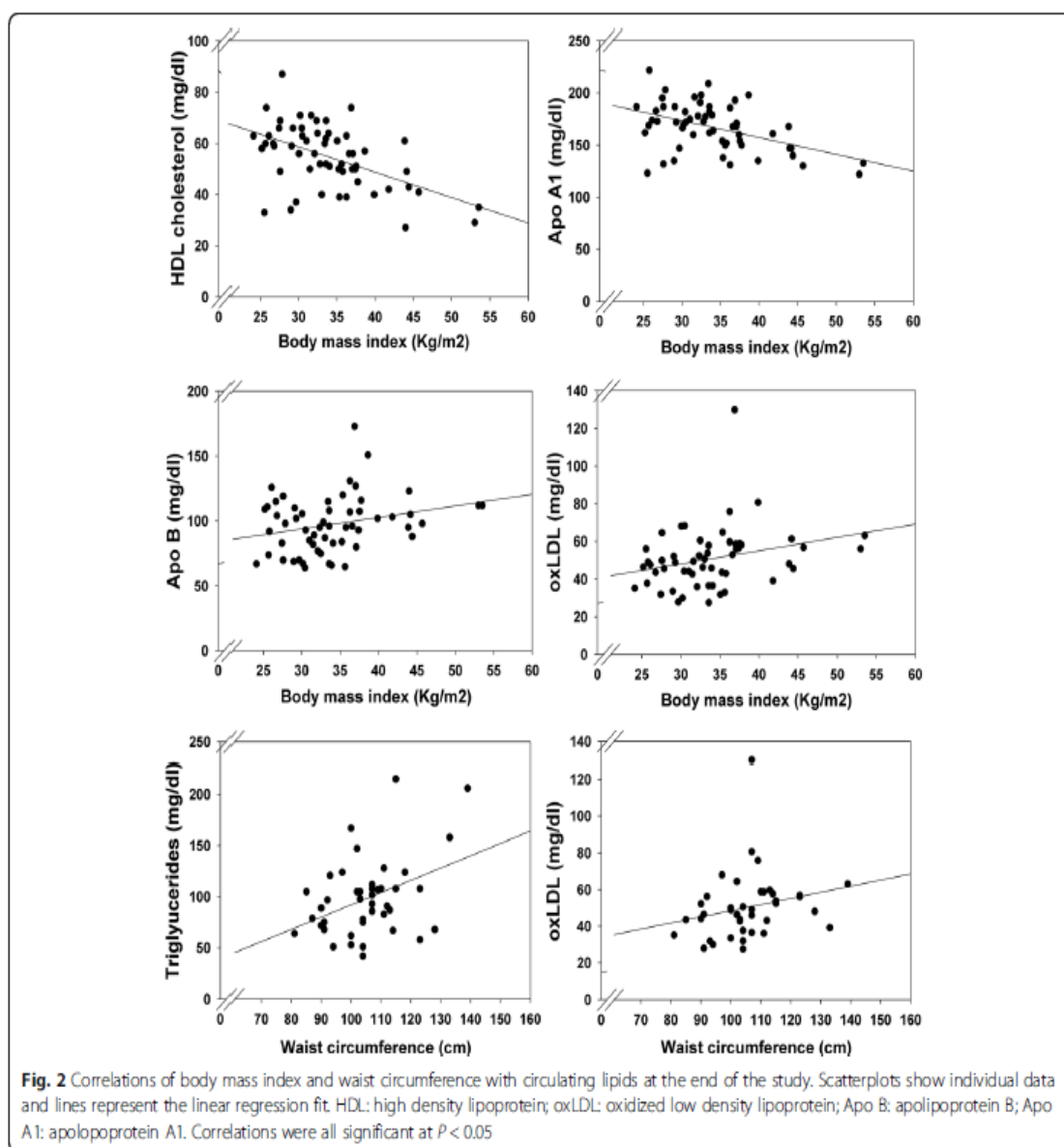
HDL high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, oxLDL oxidized low density lipoprotein, ApoA1 apolipoprotein A1, ApoB apolipoprotein B, Lp(a) lipoprotein a, IMT intima-media thickness

Except for the decrease in LDL which was of a higher magnitude after RYGB, the overall effects on lipid profile was of a similar magnitude after both surgical techniques. However, we could not demonstrate an association of these changes with the decrease in carotid intima-media thickness.

In humans, adipose tissue stores about a quarter of total body cholesterol whereas in obese individuals this figure is increased up to 50% [28]. Furthermore, a high cholesterol content is also found in muscle, skin and connective tissues with increased body fat [29]. This accumulation of cholesteryl esters is essential for atherosclerotic plaque formation, as well as for the rupture of vulnerable plaque that results into cardiovascular events [28]. Consequently, the important weight loss achieved by bariatric surgery reduces the risk of myocardial infarction, stroke, cardiovascular events and cardiovascular mortality compared to non-surgical controls [30].

Even though not every patient with severe obesity shows what has been called a “metabolically unhealthy obese phenotype” [31], when present, the mixed dyslipidemia associated with obesity is characterized by increased triglycerides, LDL and oxLDL and an increased proportion of smaller and atherogenic LDL particles, as well as reduced HDL concentrations [32, 33]. Dyslipidemic patients with obesity may experience a beneficial change in their lipid profiles after weight loss, including bariatric surgical procedures. It typically reduces triglyceride levels and often increases HDL levels, also with a decrease of triglyceride-rich lipoproteins and a decreased in LDL particle number with a decreased proportion of smaller LDL particles [28].

OxLDL are proatherogenic lipoproteins that are thought to result from the oxidation of small, dense LDL particles [34]. Increased adiposity in obese subjects contributes to low-grade inflammation [35] and global



oxidative stress by increasing the production of reactive oxygen species [36]. Conversely, bariatric surgery induces a reduction in inflammation [37] and oxidative stress [36, 38], decreases plasma oxidative markers, including oxLDL and Lp-PLA2 activity [20].

Our present results expand the already published effects of bariatric surgery on circulating lipids by conducting a direct comparison of these outcomes in subjects submitted to different bariatric surgery techniques. In this regard, we here show that SG and RYGB are very similar in terms of eliciting beneficial changes in lipid profiles 1 year after the intervention. Yet, despite occurring in parallel to a reduction of the carotid intima-media thickness in these patients, the beneficial changes in the lipid profile were not associated with the

decrease in carotid intima-media thickness already reported [21].

Together with weight loss, there are several possible mechanisms that may contribute to explain why bariatric surgery may reduce CV events apart from the effects on lipids: a reduction of visceral fat, a reduction of white blood cells, and probably more importantly the decreased levels of serum molecules mediating endothelial dysfunction and inflammation [39]. We have recently shown that the increase in adiponectin concentrations achieved after bariatric surgery drives many beneficial metabolic changes but shows no association with the decrease in carotid intima-media thickness [40]. It is also possible that, in the short-term, the amelioration of inflammation could be a more relevant factor in

decreasing the cardiovascular risk than other beneficial metabolic changes - including lipid changes - but that on the contrary, in the long term, the resolution of diabetes, hypertension and dyslipidemia might be more relevant. Furthermore, the effects of bariatric surgery on glucagon like peptide 1 (GLP-1) concentrations, which have been shown to be of a different magnitude after RYGB and SG [41], may also explain in part the differences between these two surgical techniques on lipid profiles. Future long-term studies should address these issues.

Our study has several advantages such as being based on a homogeneous population in terms of age, baseline cardiovascular risk and a strict follow up of patients submitted to obesity surgery. Besides, by including only women, we avoided the possible interference of sexual dimorphism on metabolic function and cardiovascular risk [42]. However, the lack of randomization in the allocation of the patients to the different interventions represents a major limitation. Non-random allocation biased adiposity and use of statins towards higher magnitudes in the subgroup of patients submitted to RYGB. Another limitation of our study is that sample size analysis was performed to find differences in carotid intima-media thickness and not in lipid profiles, so we cannot exclude the possibility of a higher efficacy of RYGB than sleeve. In fact, the proportion of patients who could stop statins was higher after RYGB than after sleeve, and this is also a positive effect of the former.

Two recent studies have compared the effects on lipid profiles after RYGB and SG: Heffron and coworkers showed a similar weight loss after these two surgical techniques but a higher increase in HDL and ApoA after SG [43]; on the other hand, Maraninchi and coworkers also showed a similar weight loss after these two surgical techniques, with similar increases in HDL and reductions in triglycerides, but they showed a higher decrease in total cholesterol, LDL and ApoB after RYGB [44]. Although the effects of bariatric surgery on lipid profiles are clearly beneficial, small differences between surgical techniques need further studies due to small discrepancies which may be due to different selected populations and sample size of studies.

Conclusions

In conclusion, both RYGB and SG induce a significant increase in HDL and ApoA1, and a decrease in LDL, oxLDL and ApoB, in women with severe obesity and a high cardiovascular risk defined by the presence of the metabolic syndrome.

Abbreviations

ANOVA: Analysis of variance; ApoA1: Apolipoprotein A1; ApoB: Apolipoprotein B; BMI: Body mass index; CV: Coefficient of variation; EBW: Excess body weight; ELISA: Enzyme link immunosorbent assay; EWL: Excess weight loss; GLM: General linear model; GLP-1: Glucagon like peptide 1; HDL: High density-lipoprotein;

LDL: Low density-lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein a; OxLDL: Oxidised low density-lipoproteins; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; SG: Sleeve gastrectomy; WC: Waist circumference

Acknowledgements

We thank the nurse staff of the Department of Endocrinology and Nutrition for their help with the anthropometric and blood sampling of the patients.

Funding

Supported by Grant FIBioHryC EM03/2010, and grant SAF2015-70747-R from the Ministerio de Economía y Competitividad, Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 and cofinanced by the European Development Regional Fund, ERDF, and the Program ALIBIRD-CM S2013/ABI-2728, Comunidad de Madrid, Spain. CIBERDEM and CIBEROBN are initiatives of Instituto de Salud Carlos III.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article. Any additional information is available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

The authors have made substantial contribution to the conception and design of the study (JIB-C, MAL, HFE-M, JAB), or acquisition of data (JMG-M, EA, MC-A, MR, GD-P) or analysis and interpretation of data (JIB-C, MAL, HFE-M, JAB), drafting the article (JIB-C, JAB) or revising it critically for important intellectual content (MAL, HFE-M), and approved the final submitted manuscript (JIB-C, MAL, HFE-M, JAB, JMG-M, EA, MC-A, MR, GD-P). All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the local Ethics Committee (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, protocol number P2011/0022) and written informed consent obtained from every participant.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Carretera de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain. ²Department of Vascular Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain. ³Department of General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain. ⁴Department of Clinical Biochemistry, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain. ⁵Department of Biochemistry Research, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain. ⁶Universidad de Alcalá & Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, Spain. ⁸Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Infanta Sofía & Universidad Europea, Madrid, Spain.

Received: 26 March 2018 Accepted: 31 May 2018

Published online: 20 June 2018

References

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahallim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–67.

2. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidner P, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211–9.
3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8:402–24.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity Committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898–918.
5. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083–96.
6. Buchwald H, Olen DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013;23:427–36.
7. Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Gomez-Martin JM, Peromingo R, Arrieta F, Santiuste C, Zamarron I, Vazquez C. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y Gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2011;21:744–50.
8. Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, Caballero C, Munoz-Malo T, Villafuella JJ, Arrieta F, Zamarron I, Vazquez C. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg*. 2010;20:468–73.
9. Chaplin BL, LeMar HJ Jr, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg*. 1996;131:1048–52. discussion 53.
10. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1061–5.
11. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, Hjelmessaeth J, Kirzel J, Leitner DR, Makaronidis JM, Schindler K, Toplak H, Yumuk V. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts*. 2017;10:597–632.
12. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(Suppl 1):S1–27.
13. Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg*. 2013;23:1994–2003.
14. Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Gomez-Martin JM, Peromingo R, Huerta L, Carrasco M, Arrieta F, Zamarron I, Martin-Hidalgo A, Vazquez C. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:227–32.
15. Calderon B, Galdon A, Calanas A, Peromingo R, Galindo J, Garcia-Moreno F, Rodriguez-Velasco G, Martin-Hidalgo A, Vazquez C, Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg*. 2014;24:1686–92.
16. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6364–9.
17. Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S93–7.
18. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonnroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741–52.
19. Mantyselka P, Kautiainen H, Saltevo J, Wurtz P, Soininen P, Kangas AJ, Ala-Korpela M, Vanhala M. Weight change and lipoprotein particle concentration and particle size: a cohort study with 6.5-year follow-up. *Atherosclerosis*. 2012;223:239–43.
20. Julve J, Pardini E, Perez-Cuellar M, Ferrer R, Rossell J, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, Lecube A, Blanco-Vaca F, Sanchez-Quesada JL, Peinado-Onsurbe J. Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2014;234:200–5.
21. Gomez-Martin JM, Aracil E, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Balsa JA, Botella-Carretero JJ. Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid intima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:848–54.
22. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; world heart federation; international atherosclerosis society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
23. Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, Ochoa GF, Hueros JJ, Buitrago F. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care Centre: a validation study. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28:242–8.
24. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13–27.
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbalele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAP/AABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–248.
26. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:312–9.
27. Montero PN, Stefanidis D, Norton HJ, Gersin K, Kuwada T. Reported excess weight loss after bariatric surgery could vary significantly depending on calculation method: a plea for standardization. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:531–4.
28. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S, Azagury DE, Morton J, Nguyen NT, Westman EC, Horn DB, Scinta W, Primack C. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and obesity medicine association: FULL REPORT. *J Clin Lipidol*. 2016;10:33–57. S1933–2874.
29. Crouse JR, Grundy SM, Ahrens EH Jr. Cholesterol distribution in the bulk tissues of man: variation with age. *J Clin Invest*. 1972;51:1292–6.
30. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:20–8.
31. Vazquez C, Arrieta F, Plana MJ, Balsa J, Martinez-Botas J, Gomez-Coronado D, Calanas A, Zamarron I, Botella-Carretero JJ. The metabolically unhealthy obese phenotype is mainly associated with hypoadiponectinemia, hyperuricemia and high OPG/RANKL ratio. *Clin Nutr ESPEN*. 2014;9:167–72.
32. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:304–83.
33. Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafuella JJ, Balsa JA, Vazquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2007;26:573–80.
34. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:363–9.
35. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia*. 2003;46:625–33.

36. Murri M, García-Fuentes E, García-Almeida JM, Garrido-Sánchez L, Mayas MD, Bernal R, Tinahones FJ. Changes in oxidative stress and insulin resistance in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20:363–8.
37. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The decrease in serum IL-18 levels after bariatric surgery in morbidly obese women is a time-dependent event. *Obes Surg*. 2007;17:199–208.
38. Sledzinski T, Goyke E, Smolenski RT, Sledzinski Z, Swierczynski J. Decrease in serum protein carbonyl groups concentration and maintained hyperhomocysteinemia in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2009;19:321–6.
39. Boido A, Ceriani V, Cetta F, Lombardi F, Pontiroli AE. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:437–43.
40. Gómez-Martin JM, Balsa JA, Aradl E, Insenser M, Priego P, Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI. Circulating adiponectin increases in obese women after sleeve gastrectomy or gastric bypass driving beneficial metabolic changes but with no relationship with carotid intima-media thickness. *Clin Nutr*. 2017; in press.
41. Casajoana A, Pujol J, García A, Elvira J, Virgili N, de Oca FJ, Duran X, Fernandez-Veledo S, Vendrell J, Vilarrosa N. Predictive value of gut peptides in T2D remission: randomized controlled trial comparing metabolic gastric bypass, sleeve gastrectomy and greater curvature plication. *Obes Surg*. 2017;27:2235–45.
42. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella-Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:390–408.
43. Heffron SP, Lin BX, Parikh M, Scolaro B, Adelman SJ, Collins HL, Berger JS, Fisher EA. Changes in high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity after bariatric surgery are procedure dependent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:245–54.
44. Maraninchi M, Padilla N, Bellard S, Berthet B, Nogueira JP, Dupont-Roussel J, Mandini J, Begu-Le Corroller A, Dubois N, Grangeot R, Mattei C, Monclar M, Calabrese A, Guerin C, Desmarchelier C, Nicolay A, Xiao C, Borel P, Lewis GF, Valero R. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol*. 2017;11:495–506.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



TITLE: Soluble TWEAK predicts the decrease in carotid intima-media thickness after bariatric surgery.

AUTHORS: Jesús M. Gómez-Martin, MD^a, Enrique Aracil^b, MD, Francisca García-Moreno, MD, PhD^c, María Insenser, PhD^{a,d}, Héctor F. Escobar-Morreale, MD, PhD^{a,d}, José I. Botella-Carretero, MD, PhD, MBA^{a,e}, José A. Balsa, MD, PhD^{e,f}.

AFFILIATIONS: ^aDepartment of Endocrinology and Nutrition, ^bDepartment of Vascular Surgery, and ^cDepartment of General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain; ^dCentro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain; ^eCentro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid, Spain; ^fDepartment of Endocrinology and Nutrition, Hospital Infanta Sofía & Universidad Europea, Madrid, Spain.

CORRESPONDENCE TO: José A. Balsa, MD, PhD. Department of Endocrinology and Nutrition, CIBERObn, Hospital Infanta Sofía, Paseo de Europa 34, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, Spain. Tel: 34-91-191-5104, Fax: 34-91-191-5017, e-mail: jbalsa@salud.madrid.org

FUNDING: Supported by Grant FIBioHRyC EM03/2010. CIBERDEM and CIBERObn are also initiatives of Instituto de Salud Carlos III.

SHORT TITLE: sTWEAK after bariatric surgery.

ABSTRACT

Background: Bariatric surgery ameliorates different mechanisms leading to atherosclerosis in obesity, such as insulin resistance, hypofibrinolysis and chronic inflammation. Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) has emerged as a predictor of cardiovascular risk, as well as a causal factor of atherosclerosis. The aim of this study was to analyze the relationship between sTWEAK and early atherosclerosis after bariatric surgery.

Methods: We studied 20 women submitted to laparoscopic Roux en Y gastric bypass (RYGB) and 20 to sleeve gastrectomy (SG). Twenty controls matched for age and baseline metabolic profiles were also included. Circulating sTWEAK, hs-CRP, and HOMA-IR were measured at baseline, 6 and 12 months. Carotid intima-media thickness (cIMT) and PAI-1 were measured at baseline and after 1 year.

Results: sTWEAK increased both after lifestyle intervention and bariatric surgery, although these changes were only significant after SG and RYGB. No differences were observed between the three groups (Wilks' $\lambda=0.918$, $P=0.38$ for the interaction). cIMT decrement at 12 months correlated with the decrements in BMI ($r = 0.44$, $P = 0.001$), fasting insulin ($r = 0.32$; $P = 0.014$), and HOMA-IR ($r = 0.29$, $P = 0.029$), and it was inversely correlated with the sTWEAK increment ($r = -0.43$, $P = 0.001$). Only Δ BMI ($\beta=0.43$; $P=0.001$) and Δ sTWEAK ($\beta=-0.35$; $P=0.007$) predicted the Δ cIMT ($R^2=0.35$; $F=11.8$; $P<0.0001$) in the linear regression analysis.

Conclusions: RYGB and SG induce a similar increase in circulating sTWEAK. Both the changes in BMI and sTWEAK predict the cIMT decrement observed after surgery.

KEY WORDS: sTWEAK; metabolic syndrome; bariatric surgery; carotid intima-media thickness.

Introduction

Obesity is a major risk factor for cardiovascular disease [1-3]. There is also a large body of evidence supporting the role of low-grade inflammation as well as insulin resistance and hypofibrinolysis associated to obesity in the development of atherosclerosis, and different proinflammatory factors have been proposed as mediators in this process [4-6]. One of these inflammatory mediators is the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), a cytokine belonging to the TNF superfamily that induces a high number of physiological and pathological processes depending on cell type through its receptor fibroblast growth factor inducible 14 (Fn14) [7]. Both TWEAK and Fn14 are expressed in the arterial wall, both in healthy arteries and atherosclerotic plaques [8]. There is also consistent evidence from *in vitro* and *in vivo* studies indicating that TWEAK participates in different stages of atherosclerotic plaque development from early stages to progression and subsequent plaque rupture that lead to an acute cardiovascular event [9].

Soluble TWEAK (sTWEAK) is a 156-aa proteolyticall product derived from the full-length, membrane-bound TWEAK and binds the Fn14 receptor [10]. Under pathological conditions such as atherosclerosis, arterial Fn14 expression is upregulated [8], thus favoring sTWEAK binding and retention in the pathological tissues and decreasing its circulating levels [9]. Therefore, low levels of sTWEAK are found in different atherosclerotic states such as stable coronary artery disease, chronic kidney disease or peripheral artery disease [11-13].

Recently, we have published that both laparoscopic Roux en Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) similarly decrease the carotid intima-media thickness (cIMT) in severely obese women at high risk for cardiovascular disease as

defined by the presence of metabolic syndrome [14]. The aim of this study was to evaluate the role of sTWEAK in this scenario.

Material and Methods

Patients and study design

Forty female candidates for obesity surgery presenting with high cardiovascular risk defined by the presence of the metabolic syndrome were included in the study. Of them, 20 were submitted to laparoscopic RYGB and 20 to SG. The indication for each surgical technique was done according to international guidelines for obesity surgery and to our hospital's protocol, precluding randomization of the surgical technique for this reason. Our protocol allocates patients with body mass index (BMI) above 45 preferentially to RYGB. The main characteristics of RYGB procedure include a 20-40 cc gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80-100 cm from Treitz ligament, and a 120-200 cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32F orogastric tube. Twenty control women matched for age and cardiovascular risk were also recruited and submitted to treatment with diet and life-style modification.

The diagnosis of the metabolic syndrome according to the American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute [15] required the presence of three or more of the following criteria: central obesity with a waist circumference (WC) ≥ 88 cm, triglycerides ≥ 150 mg/dl, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, fasting glucose ≥ 100 mg/dl, high density lipoprotein (HDL) cholesterol ≤ 50 mg/dl, previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus or treatment for hypertension, or lipid disorders.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric condition or active substance abuse, active neoplastic disease, pregnancy, unstable or incurable serious pre-existing comorbidities, and being treated with thiazolidinediones. Both

patients and controls were evaluated at baseline and one year after surgery or after starting conventional treatment with diet and life-style modification, respectively. Patients were also reevaluated six months after surgery for anthropometric and analytical evaluation (but not for cIMT measurements). After overnight fast, basal blood samples were obtained in each patient, anthropometric parameters and BMI were also recorded. In two controls and three patients submitted to SG serum samples were not available for sTWEAK measurements. Missing data were handled by carrying forward the latest observation in these cases. Data of the change in carotid intima-media thickness (cIMT) in these patients were reported before [14]. Written informed consent was obtained from every participant and the study was approved by the Institutional Review Board of our Institution.

Assays

sTWEAK was measured by ELISA in serum samples by duplicate with a commercial kit (Human TWEAK Instant ELISA, Bender MedSystems, Vienna, Austria) with a sensitivity of 9.7 pg/ml and an intra- and interassay CVs of 7.9% and 9.2%, respectively. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by a high-sensitivity colorimetric latex immunoassay (MULTIGENT CRP Vario assay, Sentinel CH, Milan, Italy) using the Architectc i8200 analyzer. Plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1) was measured by an ELISA kit (R&D Systems, Abingdon, UK) with a sensitivity of 0.06 ng/ml and an intra- and interassay CVs of 8.0% and 6.3%, respectively. Serum glucose levels were measured by standard colorimetric methods, using the Architect ci8200 analyzer (Abbot Diagnostics, Berkshire, UK). Fasting insulin was measured by immunochemoluminescence (Immulite2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Gwynedd, UK), with a coefficient of variation <10%. Insulin resistance in the fasting state was estimated by homeostasis model assessment (HOMA-IR).

Statistics

All variables were expressed as mean \pm SD unless otherwise indicated. The Kolmogorov–Smirnov statistic was applied to continuous variables and logarithmic transformations were applied as needed to ensure normal distribution of the variables. Comparisons of continuous variables before and after bariatric surgery were performed using repeated-measures GLM analysis, and the group of subjects (controls, RYGB or SG) was introduced as the between-subjects effect. Differences between more than two groups were analyzed by one-way ANOVA followed by post hoc Tukey test for multiple comparisons if ANOVA was significant. For non-parametric variables McNemar test followed by Mann-Whitney U tests were employed. Pearson's correlation method was performed to explore possible associations between the cIMT decrement and the absolute changes in other quantitative variables at the end of follow up. Backward multivariate regression analysis was used to assess the predictors for the cIMT change; both independent and dependent variables were introduced in the model as the increment at the end of follow up from baseline. All of the statistical analyses were performed by using SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL) statistical package.

Results

Baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. Two women in the control group were lost during the follow-up, while all women submitted to bariatric surgery were available for analysis after 1 year. As expected from our surgical protocol, patients submitted to RYGB had higher BMI than patients submitted to SG and controls. Their insulin levels as well as HOMA-IR score were also more pathological, thus suggesting a higher degree of insulin resistance in this group. Similarly, basal sTWEAK

levels were significantly lower in the RYGB group than in the SG and control groups. On the contrary, there were no differences in basal levels of hs-CRP and PAI-1.

Changes along the follow up are shown in Table 2 and absolute increments at the end of follow up respect to baseline in Figure 1. As shown in Table 2, sTWEAK levels increased both after lifestyle intervention and bariatric surgery, although these changes were only significant after SG and RYGB. On the other hand, no differences were observed between the three groups (Wilks' $\lambda=0.918$, $P=0.38$ for the interaction). hs-CRP levels significantly decreased after SG and RYGB whereas neither changes in controls nor between SG and RYGB were observed (Wilks' $\lambda=0.732$, $P=0.004$ for the interaction, $P=0.003$ for SG vs. controls, $P<0.001$ for RYGB vs. controls, $P=0.44$ for RYGB vs. SG). Similarly, both SG and RYGB significantly decreased fasting insulin levels (Wilks' $\lambda=0.541$, $P<0.001$ for the interaction, $P=0.001$ for SG vs. controls, $P<0.001$ for RYGB vs. controls, $P=0.028$ for RYGB vs SG) and HOMA-IR score (Wilks' $\lambda=0.577$, $P<0.001$ for the interaction, $P=0.001$ for SG vs. controls, $P<0.0001$ for RYGB vs. controls, $P=0.021$ for RYGB vs. SG). As expected, both SG and RYGB significantly decreased BMI respect to lifestyle intervention (Wilks' $\lambda=0.297$, $P<0.0001$ for the interaction, $P<0.001$ for SG vs. controls, $P<0.001$ for RYGB vs. controls, $P=0.48$ for RYGB vs. SG). Although SG and RYGB also significantly decreased PAI-1 respect to the baseline ($P=0.006$ and $P<0.001$, respectively), no changes were observed between SG and controls or between SG and RYGB at the end of follow up ($P=0.07$ for SG vs. controls, $P=0.002$ for RYGB vs. controls, $P=0.38$ for RYGB vs. SG).

As shown in Figure 1, there were some different results when the analysis was done using the absolute increment at the end of follow up. Thus, the hs-CRP decrement was significantly higher after RYGB but not after SG ($P=0.001$ for RYGB vs. controls; $P=0.19$ for SG vs. controls). Similarly, since patients submitted to RYGB were more insulin

resistant, the absolute decrement in both fasting insulin and HOMA-IR was significantly larger after RYGB than after SG (fasting insulin: $P<0.001$ and $P<0.002$ for RYGB vs. controls and SG, respectively, and $P=0.039$ for SG vs. controls; HOMA-IR: $P<0.001$ and $P=0.013$ for RYGB vs. controls and SG, respectively, $P=0.014$ for SG vs. controls). Both SG and RYGB similarly decreased mean cIMT, and although cIMT also decreased in four control patients, no significant changes were observed in this group with respect to the baseline.

Table 3 shows the correlations between Δ cIMT and clinical and biochemical variables in all participants pooled together. Δ cIMT was directly correlated with the % total weight loss ($r=0.42$, $P=0.001$), as well as with the decrements in BMI ($r=0.44$, $P=0.001$), fasting insulin ($r=0.32$; $P=0.014$), and HOMA-IR ($r=0.29$, $P=0.029$), and it was inversely correlated with the absolute increment of sTWEAK ($r=-0.43$, $P=0.001$). The inverse correlation between Δ cIMT and Δ sTWEAK was maintained when control subjects were excluded from the analysis ($r=-0.34$, $P=0.042$).

Finally, a backward linear regression analysis was done to estimate the independent effect of different predictors on the cIMT decrement. The following variables were introduced: age, Δ BMI, Δ HOMA-IR, Δ hs-CPR, Δ PAI-1 and Δ sTWEAK. As collinearity between Δ HOMA-IR and Δ fasting insulin was detected, Δ fasting insulin was not introduced in the model. Of these variables, only Δ BMI ($\beta=0.43$; $P=0.001$) and Δ sTWEAK ($\beta=-0.35$; $P=0.007$) significantly predicted the Δ cIMT ($R^2=0.35$; $F=11.8$; $P<0.0001$). Similar results were observed when Δ HOMA-IR was substituted by Δ fasting insulin and Δ glucose.

Discussion

Carotid intima-media thickness is a strong and independent predictor of cerebral ischemic and coronary events in individuals free of overt cardiovascular disease [16]. We and others have previously shown that cIMT diminishes after bariatric surgery [14,17, 18], and that this effect is similar after SG and RYGB [14]. Our study shows that the cIMT decrement after bariatric surgery is linked to the improvement of sTWEAK levels, and indirectly supports the role of this inflammatory mediator on the development of atherosclerosis in morbid obesity. This finding is in line with previous data. Thus, it has been recently shown that sTWEAK levels are independently and negatively associated with cIMT in asymptomatic subjects and they gradually decrease as long as the number of atherosclerotic plaques increases [19]. Reduced sTWEAK levels have been also observed in patients with coronary artery disease [11, 20].

Different mechanisms have been proposed to explain the link between obesity and atherogenesis, and both inflammation and insulin-resistance play a well-recognized role in this process [4, 5]. In accordance with this fact, we found a direct correlation between the decrements of cIMT and those of % total weight loss, BMI, fasting insulin, HOMA-IR and sTWEAK. On the contrary, Δ cIMT did not correlate with Δ hs-CRP, a well characterized inflammation marker [21], even when their levels clearly decreased in both surgery groups. Similar data have been previously shown in patients with chronic kidney disease [22] and also sTWEAK better predicted the presence of carotid atherosclerotic plaques than hs-CRP in asymptomatic subjects [19]. This suggests that hs-CRP is a weaker marker than sTWEAK of preclinical atherosclerosis.

On the other hand, our data also indicate that the decrease in TWEAK/F14 activation is involved in the regression of early atherosclerosis induced by weight loss

after bariatric surgery and suggest a causal role of TWEAK on the development of atherosclerosis in subjects with morbid obesity. This interpretation is clearly supported by preclinical data from *in vitro* and *in vivo* studies demonstrating that TWEAK is not only a good marker of atherosclerosis, but has a causal role in the appearance and development of atherosclerotic plaques. Thus, TWEAK upregulated the cell surface expression of adhesion molecules such as ICAM-1 and E-selectin in endothelial cells [23], as well as chemokines expression and secretion by both vascular smooth muscle cells and macrophages [24]. *In vivo* experiments developed in ApoE knockout mice have also demonstrated that administration of recombinant TWEAK increased atherosclerotic plaque size, and this effect was prevented by TWEAK blocking antibody administration [24]. Furthermore, both genetic deletion of TWEAK and TWEAK blocking antibody administration in these mice reduced plaque size and inflammatory response, thus enhancing plaque stability [25]. TWEAK inhibition also ameliorated diabetes-driven atherosclerosis through the attenuation of STAT1 activation, a critical inflammatory pathway by which hyperglycemia contributes to the pathogenesis of diabetes complications [26].

Hypofibrinolysis is considered a precipitating factor in the occurrence of clinical cardiovascular events through thrombus formation upon atherosclerotic plaques, but it has also been suggested that is involved in the development of atherosclerotic plaque [6]. Controversial data on the relationship between PAI-1 and preclinical atherosclerosis has been reported. Thus, PAI-1 levels directly correlated with cIMT both in young and adult obese subjects [27, 28], but addition of PAI-1 to known cardiovascular risk factors did not improve prediction of high cIMT in a large cohort of healthy young adults [29]. Our data confirm that PAI-1 does not influence the cIMT decrement after bariatric surgery.

The major limitation of this study is the lack of randomization in the allocation of the patients to the groups submitted to bariatric surgery. The strict application of our hospital protocol biased BMI, insulin resistance and inflammatory markers, all of which were of higher magnitude in the subgroup of patients submitted to RYGB. In addition, men were excluded in order to limit the variability of basal cIMT, and facilitate the observation of differences between groups. Therefore, our results are only applicable to women.

In conclusion, the cIMT decrement linked to weight loss after bariatric surgery is predicted by the increase in circulating sTWEAK, and this predictive value is more accurate than changes in insulin resistance or systemic inflammation assessed by hs-CPR levels. These results also suggest a causal role for TWEAK in the development of early atherosclerosis linked to morbid obesity.

Author contributions: JAB and JIBC designed the study, analyzed the data, and wrote the manuscript. FGM performed the surgical procedures. EA performed the ultrasound studies. JMGM performed the follow up of the patients. JMGM and MI carried out the laboratory analysis, which was supervised by HFEM. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest/disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank the nurse staff of the Department of Endocrinology and Nutrition for their help with the anthropometric and blood sampling of the patients. Supported by Grant FIBioHRyC EM03/2010. CIBERDEM and CIBERObn are also initiatives of Instituto de Salud Carlos III.

References

- [1] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
- [2] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
- [3] Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
- [4] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.
- [5] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
- [6] Kohler HP1, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1792-801.
- [7] Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting, *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(5):411-25.
- [8] Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, et al. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. *Stroke*. 2006;37(8):2044-53.
- [9] Blanco-Colio, LM. TWEAK/Fn14 Axis: A promising target for the treatment of cardiovascular diseases. *Front Immunol*. 2014;5:3.

- [10] Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem*. 1997;272(51):32401-10.
- [11] Jelic-Ivanovic Z, Bujisic N, Spasic S, et al. Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease, *Clin Biochem*. 2009;42(13-14):1381-6.
- [12] Hassan SB, El-demery AB, Ahmed AI, Abukhalil RE. Soluble TWEAK and cardiovascular morbidity and mortality in chronic kidney disease patients. *Arab J Nephrol Transplant*. 2012;5(1):27-32..
- [13] Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL et al. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1253-62.
- [14] Gómez-Martin JM, Aracil E, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Balsa JA, Botella-Carretero JJ. Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid intima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):848-54.
- [15] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
- [16] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.

- [17] Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1251-5.
- [18] Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, Taha MI, de Freitas W Jr, Petisco AC, et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(11):1701-7.
- [19] Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Fernández E, Martín-Ventura JL, Egido J, et al. Soluble TWEAK levels predict the presence of carotid atherosclerotic plaques in subjects free from clinical cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):358-63.
- [20] Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. *Atherosclerosis.* 2010;211(11):322-6.
- [21] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
- [22] Fernández-Laso V, Méndez-Barbero N, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egido J, et al. Soluble TWEAK and atheromatosis progression in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2017;260:130-7.
- [23] Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K. Proinflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;299(3):488-93.
- [24] Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances

vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2061-8.

[25] Sastre C, Fernández-Laso V, Madrigal-Matute J, Muñoz-García B, Moreno JA, Pastor-Vargas C, et al. Genetic deletion or TWEAK blocking antibody administration reduce atherosclerosis and enhance plaque stability in mice. *J Cell Mol Med.* 2014;18(4):721-34.

[26] Fernández-Laso V, Sastre C, Méndez-Barbero N, Egido J, Martín-Ventura JL, Gómez-Guerrero C, et al. TWEAK blockade decreases atherosclerotic lesion size and progression through suppression of STAT1 signaling in diabetic mice. *Sci Rep.* 2017;7:46679.

[27] Gilardini L, Pasqualinotto L, Di Matteo S, Caffetto K, Croci M, Girola A, Invitti C. Factors associated with early atherosclerosis and arterial calcifications in young subjects with a benign phenotype of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(8):1684-9.

[28] Khalil A, Huffman MD, Prabhakaran D, Osmond C, Fall CH, Tandon N, Lakshmy R, Prabhakaran P, Biswas SK, Ramji S, Sachdev HS, Bhargava SK; New Delhi Birth Cohort. Predictors of carotid intima-media thickness and carotid plaque in young Indian adults: the New Delhi birth cohort. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1322-8.

[29] Raiko JR1, Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Siitonen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Viikari J, Jula A, Loo BM, Huupponen R, Saarikoski L, Juonala M, Raitakari OT. Plasminogen activator inhibitor-1 associates with cardiovascular risk factors in healthy young adults in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):208-12.

Table 1. Baseline characteristics of the included women.

	Control (n = 18)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)
Age (yr)	52.2 ± 7.2	46.4 ± 9.2	48.1 ± 8.5
Weight (kg)	105.9 ± 15.9	109.9 ± 13.4	122.1 ± 18.7*†
BMI (kg/m ²)	41.8 ± 6.0	43.0 ± 4.0	47.4 ± 6.4*†
Fasting glucose (mg/dL)	108.4 ± 16.4	114.3 ± 33.8	111.3 ± 24.3
Fasting insulin (μUI/mL)	14.8 ± 10.0	15.4 ± 10.4	25.0 ± 13.9*†
HOMA-IR	3.9 ± 2.6	4.7 ± 4.5	6.8 ± 3.9*
PAI-1 (ng/ml)	7.8 ± 3.9	8.3 ± 4.9	9.7 ± 5.4
hs-CRP (mg/dL)	8.7 ± 7.4	9.5 ± 7.8	14.8 ± 10.5
sTWEAK (ng/dL)	61.6 ± 23.0	59.0 ± 19.6	43.7 ± 8.5*†
cIMT (mm)	0.74 ± 0.14	0.73 ± 0.13	0.76 ± 0.15

Data are means ± SD. SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux in Y gastric bypass; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; PAI-1: plasminogen-activator inhibitor type 1; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; sTWEAK: soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; cIMT: carotid intima-media thickness. *P<0,05 vs controls; †P<0.05 vs SG.

Table 2. Evolutive changes in anthropometric and biochemical variables after six and twelve months of follow up.

		Time (months)		
		0	6	12
Weight (Kg)	Control	105.9 ± 15.9	104.1 ± 16.4	102.7 ± 17.0
	SG	109.9 ± 13.4	88.2 ± 14.0*	78.0 ± 10.7*†
	RYGB	122.1 ± 18.7	88.2 ± 12.5*	81.0 ± 10.5*†
BMI (Kg/m²)	Control	41.8 ± 6.0	41.0 ± 5.9	40.5 ± 6.4
	SG	43.0 ± 4.0	32.6 ± 4.1*	30.7 ± 4.4*†
	RYGB	47.4 ± 6.4	33.8 ± 4.0*	31.5 ± 3.5*†
Fasting glucose (mg/dL)	Control	108.4 ± 16.4	97.8 ± 11.4*	107.0 ± 25.7
	SG	114.3 ± 33.8	93.6 ± 15.0*	91.6 ± 16.7*
	RYGB	111.3 ± 24.3	87.1 ± 12.6*	84.4 ± 6.7*
Fasting insulin (μUI/mL)	Control	14.8 ± 10.0	13.3 ± 10.2	15.6 ± 9.5
	SG	15.4 ± 10.4	8.1 ± 5.8*	8.2 ± 5.8*
	RYGB	25.0 ± 13.9	7.1 ± 7.6*	5.2 ± 3.5*
HOMA-IR	Control	3.9 ± 2.6	2.8 ± 2.5	4.2 ± 2.7
	SG	4.7 ± 4.5	2.0 ± 1.8*	2.0 ± 1.6*
	RYGB	6.8 ± 3.9	1.5 ± 1.5*	1.1 ± 0.7*
PAI-1 (ng/mL)	Control	7.8 ± 3.9	ND	8.2 ± 4.8
	SG	8.3 ± 4.9	ND	5.5 ± 3.1*
	RYGB	9.7 ± 5.4	ND	4.0 ± 1.9*
hs-CRP (mg/dL)	Control	8.7 ± 7.4	9.5 ± 6.8	8.4 ± 7.3
	SG	9.5 ± 7.8	5.6 ± 8.1	3.5 ± 4.4*
	RYGB	14.8 ± 10.5	6.5 ± 6.2*	3.1 ± 4.6*†
sTWEAK (ng/dL)	Control	61.6 ± 23.0	66.4 ± 17.0	71.4 ± 21.1
	SG	59.0 ± 19.6	69.3 ± 22.4	77.4 ± 32.9*
	RYGB	43.7 ± 8.5	54.8 ± 12.5*	52.1 ± 14.7*

Data are means ± SD. SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux in Y gastric bypass; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; PAI-1: plasminogen-activator inhibitor type 1; hs-CRP: high sensitivity reactive protein; sTWEAK: soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; N.D.: Not determined. *P<0,05 vs baseline; †P<0.05 vs 6 months.

Table 3. Correlations of changes in cIMT (Δ cIMT) with those of anthropometric and biochemical variables.

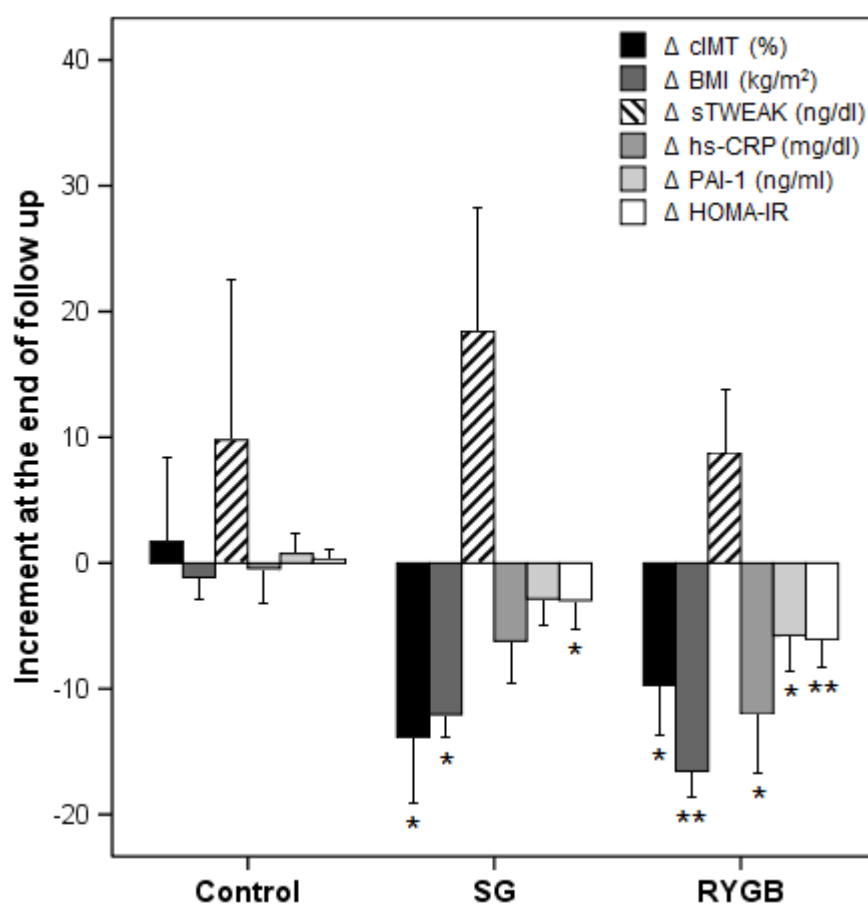
	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	0.11	0.43
% total weight loss	0.42	0.001
Δ BMI	0.44	0.001
Δ Fasting glucose	0.11	0.40
Δ Fasting insulin	0.32	0.014
Δ HOMA-IR	0.29	0.029
Δ PAI-1	0.15	0.25
Δ hs-CRP	0.21	0.15
Δ sTWEAK	-0.43	0.001

Δ = changes in variables from baseline. HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; PAI-1: plasminogen-activator inhibitor type 1; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; sTWEAK: soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

Legends to figures

Figure 1. Changes in cIMT, BMI, sTWEAK, hs-CRP, PAI-1 and HOMA-IR. Bars represent the absolute increment or decrement of each variable in their respective units from baseline (columns) and standard error of means (error bars). The cIMT change is presented as percent from baseline in order to clarify the graph. SG: sleeve gastrectomy; RYGB: Roux in Y gastric bypass. * $P < 0.05$ vs controls; ** $P < 0.05$ vs control and SG groups.

Figure 1.



DISCUSIÓN

Objetivo 1: Confirmar que la cirugía bariátrica produce una disminución del riesgo CV estimado mediante la reducción del IMT carotídeo en nuestro medio.

Como hemos visto, el desbalance metabólico que se produce en la obesidad conduce al acúmulo de lípidos y células inflamatorias en la pared vascular que acaba por producir la aterogénesis generalizada en el árbol vascular del paciente obeso. El IMT carotídeo resulta una herramienta eficaz en la evaluación de este proceso y su medida se considera un marcador subrogado de futuros eventos CV mayores. Esta Tesis Doctoral evalúa y compara los cambios que se producen en este marcador tras las dos técnicas de cirugía bariátrica más realizadas a nivel mundial en la actualidad. Además, compara estos cambios con un grupo control de similar riesgo CV no sometido a cirugía.

Nuestros resultados objetivan que estas dos técnicas de cirugía bariátrica reducen el IMT carotídeo durante el primer año tras la intervención, frente a la nula acción del tratamiento convencional con dieta y cambios en el estilo de vida. La magnitud de la reducción de IMT carotídeo que hemos observado en nuestro trabajo alcanza los 0,1 mm, siendo muy similar al resultado obtenido en otros estudios previos (419). A nivel poblacional, un IMT carotídeo 0,1 mm mayor se ha asociado a un incremento del riesgo de IAM del 11%, de la recurrencia de ictus del 18% y a un 10% más de mortalidad CV (299-302).

El incremento anual del IMT esperable en población general se estima entre 0,001 a 0,03 mm, situándose en población con elevado riesgo CV pero sin eventos CV previos, como la de nuestro estudio, en los 0,01 mm al año (302, 303). Por lo tanto, la reducción de IMT que encontramos tras ambos tipos de cirugía supone, no sólo detener el incremento de IMT esperable en el periodo de seguimiento, sino que representa una reducción equivalente a 10 años de evolución de este marcador de aterogénesis en esta población con elevado riesgo CV.

Objetivo 2: Conocer si existen diferencias en este efecto entre las dos técnicas de cirugía bariátrica mayoritarias: BPG y SL.

Ya hemos visto que las múltiples técnicas de cirugía bariátrica difieren en la cantidad de peso perdido, la complejidad técnica y el perfil particular de complicaciones y de resolución de comorbilidades. En esta Tesis Doctoral nos hemos preguntado si también existirían diferencias en el comportamiento del IMT entre las dos técnicas de cirugía bariátrica más realizadas a nivel mundial, el BPG y el SL (333).

Nuestros resultados no objetivaron diferencias en esta reducción de riesgo CV estimado por IMT carotídeo entre BPG y SL. Si bien previamente ambas técnicas han demostrado su superioridad en la reducción del riesgo CV estimado por IMT carotídeo frente a técnicas como la banda gástrica (417), el hecho de que no encontremos diferencias entre las dos técnicas de estudio concuerda con los resultados obtenidos por otros autores (418). Analogamente, el estudio STAMPEDE, que aleatoriza pacientes con DM tipo 2 a ser intervenidos con BPG o SL para conocer su eficacia relativa en la remisión de esta enfermedad a largo plazo, tampoco encontró diferencias en la evolución del IMT entre estas dos cirugías al año de la intervención (420, 421). El hecho de que la reducción del IMT haya sido menor con la banda gástrica en un estudio previo (417) sugiere que la magnitud del descenso de peso, y no la técnica en sí misma, es el factor fundamental de esta diferencia puesto que la banda es la técnica que consigue menor descenso de peso (335, 337).

A pesar de que no hemos observado diferencias en la reducción del riesgo CV estimado por el IMT, las dos técnicas sí difieren en la resolución de comorbilidades, complicaciones y tiempo y complejidad de cada técnica. Esto hace que la elección de la técnica quirúrgica que se ha de realizar en un paciente determinado no dependa tanto del beneficio CV que se busca, como sí de otros factores como la experiencia del cirujano o la presencia de comorbilidades concretas como la diabetes, la hipercolesterolemia, el reflujo gastroesofágico o la esteatosis hepática.

Objetivo 3: Conocer la relación de la disminución del IMT con otros factores implicados en la aterogénesis como la IR, la inflamación, el perfil lipídico, el estrés oxidativo o la coagulación.

Estudiamos los principales mecanismos aterogénicos que podrían subyacer en la disminución del IMT carotídeo que habíamos observado, para lo cual procedimos al estudio de diversos marcadores de insulino-resistencia, inflamación, estrés oxidativo y coagulación.

Como era esperable, ambas técnicas quirúrgicas mostraron un marcado beneficio frente al tratamiento convencional en cuanto al aumento de la sensibilidad a la insulina de forma paralela a la pérdida de peso. Comparando ambas técnicas en cuanto a la intensidad del efecto en la reducción de la IR cuantificada por HOMA-IR, el BPG se mostró ligera pero estadísticamente superior al SL. Puesto que la IR es un componente etiopatogénico esencial en el origen de la DM tipo 2 asociada a la obesidad mórbida, este dato sugiere que el BPG podría ser más eficaz que el SL para controlar la DM como sugieren la mayoría de los estudios retrospectivos o no aleatorizados, pero que no ha confirmado el estudio STAMPEDE (420, 421). Puesto que el protocolo de nuestro hospital favorece la elección del BPG en pacientes con mayor peso, es probable que la mayor eficacia de esta

técnica para reducir la IR se deba a que el grupo BPG tenía mayor IMC y, por ende, un mayor HOMA-IR basal respecto al grupo SL.

En nuestro estudio, objetivamos que este aumento de la sensibilidad a la insulina en ambos tipos de cirugía se produjo en paralelo al incremento de adiponectina y de SHBG. Basándonos en que la SHBG aumenta tras el BPG (422) y que estudios *in vitro* han demostrado que la administración de adiponectina aumenta la producción hepática de SHBG (423), hipotetizamos que el aumento de SHBG que observamos y que se produce en paralelo a la reducción de IR, podría estar mediado por el incremento de la adiponectina tras este tipo de cirugías, que resulta más acentuado tras el BPG.

Los datos del SOSS muestran que los niveles de adiponectina podrían tener un papel más relevante como marcador de riesgo CV en los pacientes no intervenidos, limitándose su papel en los pacientes intervenidos a una notable mejora de la IR por la importante reducción de peso (424).

Al estudiar la relación entre esta disminución de la IR y la del IMT objetivamos una correlación entre ellas, si bien en el análisis de regresión la IR no quedó retenida como un factor determinante en la evolución del IMT. La ausencia de la IR como factor determinante en los cambios observados en el IMT, siendo un factor aterogénico clásico, podría deberse a la falta de tamaño muestral suficiente, puesto que éste se determinó en base al estudio de nuestro objetivo primario, el IMT.

En cuanto a la evolución del perfil lipídico y la LDL oxidada, ambos tipos de cirugía produjeron un perfil lipídico más cardiosaludable y menos oxidativo con un incremento del Apo A y HDL y una disminución de Apo B, LDL, y LDL oxidada. Dentro de esta mejoría del perfil lipídico hay que destacar la reducción de las LDL oxidadas, que no sólo están implicadas en la formación de la placa de ateroma, sino que contribuyen a la inflamación y la propagación del daño oxidativo (269, 425, 426). Ambas técnicas mostraron un comportamiento similar a este respecto, sin presentar diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los parámetros salvo por un mayor descenso de LDL tras el BPG, posiblemente causado por una mayor pérdida de peso, o por el efecto malabsortivo de esta técnica. Por otro lado, al estudiar la asociación de esta mejoría en el perfil lipídico y oxidativo con la disminución en el IMT, tampoco encontramos asociación entre ambos procesos, en el periodo de tiempo de estudio. De nuevo este hallazgo podría estar condicionado por un tamaño muestral insuficiente para este propósito.

Dentro de los posible desencadenantes de la reducción de IMT carotídeo que habíamos observado, también estudiamos la evolución del perfil procoagulante de la obesidad tras la cirugía. Para ello estudiamos la evolución de la principal adipoquina protrombótica PAI-1, y el comportamiento tras la cirugía del fibrinógeno. Los resultados que obtuvimos

fueron que los niveles de fibrinógeno no se modificaron significativamente tras ninguna de las dos cirugías en este primer año postoperatorio. Por otro lado, los niveles de PAI-1 sí experimentaron una reducción significativa tras las dos técnicas quirúrgicas estudiadas respecto a su valor inicial, pero sólo el BPG mostró una reducción estadísticamente significativa respecto a las mujeres del grupo control. A pesar de ello, la disminución de PAI-1 no se correlacionó con la reducción en el IMT carotídeo observada en los grupos quirúrgicos, ni se mostró como predictor de los cambios en IMT, con nuestro tamaño muestral y tiempo de seguimiento.

Finalmente nos propusimos estudiar el papel que en esta mejoría del riesgo CV expresado en la reducción del IMT carotídeo tenía la inflamación, y para ello estudiamos un marcador clásico de inflamación como la PCR, y otro de reciente aparición como sTWEAK. La reducción de PCR respecto a los controles fue sólo significativa tras el BPG, mientras los niveles de sTWEAK se incrementaron significativamente tras las dos técnicas quirúrgicas sin que existieran diferencias significativas entre ellas. Además, al contrario que el resto de posibles predictores de la reducción en el IMT, los niveles de sTWEAK junto a la reducción del IMC, fueron los únicos parámetros asociados a la reducción del IMT carotídeo observada. Destaca también que el sTWEAK resultó un marcador de riesgo mucho más fiable que un factor inflamatorio clásico como PCR, que no se mostró como un factor asociado de esta reducción de riesgo. Este dato indica que sTWEAK es un buen marcador de aterogénesis como ha sido sugerido con anterioridad (211).

Como resumen podemos decir que las dos técnicas inducen cambios similares hacia un perfil CV más favorable en IMC, inflamación, IR, oxidación lipídica, niveles de adiponectina y fibrinolisis en mujeres con obesidad grave y elevado riesgo CV definido por la presencia de SM.

De los factores estudiados, los únicos que se mostraron determinantes para la evolución del IMT fueron los cambios de IMC y de sTWEAK. Ello sugiere que la magnitud de descenso de peso (incluyendo sus efectos favorables anteriormente señalados) es el factor principal que justifica los cambios de IMT. Sin embargo, el tipo de técnica quirúrgica no es un factor determinante en este aspecto, salvo por la cantidad de pérdida de peso conseguida. Nuestros resultados también confirman que sTWEAK puede ser un buen marcador de aterogénesis y sugieren que podría ser un factor determinante en este proceso en pacientes con obesidad grave y SM.

Se nos plantea ahora el desarrollo de nuevos trabajos y líneas de investigación en este sentido y la futura realización de estudios a más largo plazo que intenten establecer y profundizar en la fisiopatología que subyace bajo la reducción de riesgo CV observada.

Ventajas del presente estudio.

Fue diseñado específicamente para encontrar diferencias en el riesgo CV cuantificado ecográficamente mediante el IMT carotídeo en una población muy homogénea. Se realizó sobre una población exclusivamente de mujeres para descartar el dimorfismo sexual del riesgo cardiovascular y eliminar la variabilidad del IMT que existe entre varones y mujeres. También se homogeneizó el riesgo CV de la muestra al limitarla a pacientes que cumplieren los criterios de síndrome metabólico de la AHA. Finalmente, los grupos de intervención se controlaron con un grupo pareado por edad y riesgo CV, sometiéndose los tres grupos a un seguimiento estricto.

Limitaciones del estudio.

La principal debilidad de nuestro trabajo fue la ausencia de autorización de la asignación a los distintos grupos quirúrgicos, que fue debido al cumplimiento con el protocolo de nuestro hospital. También cabe destacar que el cálculo del tamaño muestral se realizó para encontrar diferencias en el IMT carotídeo, por lo que es posible que no tuviéramos potencia estadística suficiente para encontrar diferencias entre los otros objetivos secundarios estudiados (perfil lipídico y otros marcadores clásicos del riesgo cardiovascular).

CONCLUSIONES

1. La cirugía bariátrica reduce en 0,1mm el IMT carotídeo al año de la intervención. Esto equivale a la tasa de progresión media de este marcador en un periodo de 10 años para una población con alto riesgo CV.
2. El tipo de técnica quirúrgica (BPG vs SL) no es determinante para alcanzar la citada reducción de IMT, al menos si no hay diferencias en la pérdida ponderal alcanzada.
3. El tratamiento convencional de la obesidad con cambios en el estilo de vida no muestra mejoría alguna en este marcador de aterogénesis preclínica.
4. Los resultados observados en los marcadores de IR, oxidación lipídica, inflamación y fibrinólisis así como adiponectina han sido dispares:
 - a. Todos estos factores implicados en el RCV evolucionaron de forma favorable con ambas técnicas.
 - b. Sólo el descenso de IR fue significativamente mayor con el BPG aunque puede ser un dato clínicamente irrelevante, puesto que ambas técnicas normalizaron este parámetro.
 - c. De estos marcadores, sólo los cambios de IR, PCR y sTWEAK correlacionaron con el descenso de IMT, pero sólo la pérdida ponderal postquirúrgica y el aumento de sTWEAK fueron identificados como las variables determinantes para explicar la favorable evolución del IMT en el análisis de regresión.
 - d. Es probable que el tamaño muestral (calculado para objetivar cambios significativos de IMT) pueda haber limitado la sensibilidad del estudio para identificar el peso relativo de cada marcador para explicar los cambios ecográficos de aterogénesis precoz.
5. Este estudio sugiere que, al menos en mujeres con obesidad severa y SM, tanto el BPG como el SL tienen una eficacia similar para limitar la progresión de la aterogénesis preclínica y que la elección de técnica quirúrgica no debería estar condicionada por el RCV de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adair JD PM. Definition of Obesity and Indications for Surgery. In: Nguyen NT DE, Ikramuddin S, Hutter MM, editor. The SAGES Manual A Practical Guide to Bariatric Surgery New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC; 2008. p. 27-31.
2. Vázquez C DCA, Calvo C, Nomedeu CL et al. Obesidad, Manual teórico-práctico: Lavel, SA; 2011.
3. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups. *American Journal of Epidemiology*. 1996;143(3):228-39.
4. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(6):978-85.
5. Organization WH. WHO consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva 1998.
6. Health. Nlo. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. In: National Heart LaBl, editor.: *Obes Res*; 1998. p. 515.
7. Emerging Risk Factors C, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
8. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
9. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(12):1164-71.
10. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation*. 2007;115(16):2111-8.
11. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187-93.
12. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
13. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):379-84.
14. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG, English DR. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity*. 2007;15(4):994-1003.
15. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, et al. Waist circumference and mortality. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(12):1465-75.
16. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1293-301.

17. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-6.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
19. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(1):11-8.
20. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(2):211-26.
21. Robinson MR, Hemani G, Medina-Gomez C, Mezzavilla M, Esko T, Shakhbazov K, et al. Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1357-62.
22. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206.
23. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obesity Research*. 2005;13(3):381-490.
24. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(2):398-404.
25. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*. 2009;41(1):18-24.
26. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*. 2009;41(1):25-34.
27. Bell CG. The Epigenomic Analysis of Human Obesity. *Obesity*. 2017;25(9):1471-81.
28. Mountjoy KG. Functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides in obesity and diabetes. *The Biochemical Journal*. 2010;428(3):305-24.
29. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes & Development*. 1997;11(5):593-602.
30. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
31. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2010;31(3):377-93.
32. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nature Genetics*. 2008;40(8):943-5.
33. Lyon HN, Emilsson V, Hinney A, Heid IM, Lasky-Su J, Zhu X, et al. The association of a SNP upstream of INSIG2 with body mass index is reproduced in several but not all cohorts. *PLoS Genetics*. 2007;3(4):e61.
34. Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, Akiyama TE, Berger JP, Viereck J, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. *Nature Medicine*. 2007;13(6):695-702.
35. Pagliarini DJ, Calvo SE, Chang B, Sheth SA, Vafai SB, Ong SE, et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*. 2008;134(1):112-23.
36. Grinberg M, Schwarz M, Zaltsman Y, Eini T, Niv H, Pietrokovski S, et al. Mitochondrial carrier homolog 2 is a target of tBID in cells signaled to die by tumor necrosis factor alpha. *Molecular and Cellular Biology*. 2005;25(11):4579-90.
37. Marg A, Sirim P, Spaltmann F, Plagge A, Kauselmann G, Buck F, et al. Neurotractin, a novel neurite outgrowth-promoting Ig-like protein that interacts with CEPU-1 and LAMP. *The Journal of Cell Biology*. 1999;145(4):865-76.

38. Schafer M, Brauer AU, Savaskan NE, Rathjen FG, Brummendorf T. Neurotractin/kilon promotes neurite outgrowth and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2005;29(4):580-90.
39. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94.
40. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*. 2008;40(6):768-75.
41. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoeur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genetics*. 2009;41(2):157-9.
42. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*. 2010;42(11):937-48.
43. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoeur C, Warrington NM, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nature Genetics*. 2012;44(5):526-31.
44. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*. 2007;39(6):724-6.
45. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(2):271-9.
46. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(12):1085-95.
47. Lubrano-Berthelie C, Le Stunff C, Bougneres P, Vaisse C. A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(5):2028-32.
48. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, et al. Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(10):4442-6.
49. Savastano DM, Tanofsky-Kraff M, Han JC, Ning C, Sorg RA, Roza CA, et al. Energy intake and energy expenditure among children with polymorphisms of the melanocortin-3 receptor. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(4):912-20.
50. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(9):918-27.
51. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(9):3548-52.
52. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006;312(5771):279-83.
53. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(52):14265-74.
54. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annual Review of Psychology*. 2008;59:55-92.

55. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics* . 2009;17(1):3-13.
56. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *European Journal of Human Genetics* . 2008;16(12):1443-9.
57. Parfrey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. *Kidney International*. 2002;61(6):1925-34.
58. Heymsfield SB, Harp JB, Reitman ML, Beetsch JW, Schoeller DA, Erondur N, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(2):346-54.
59. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*. 2004;84(1):277-359.
60. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332(10):621-8.
61. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1597-604.
62. Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocrine Reviews*. 2012;33(4):595-622.
63. Schwartz MW, Seeley RJ. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(25):1802-11.
64. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*. 1998;47(2):294-7.
65. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*. 1997;138(10):4489-92.
66. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*. 1997;385(6612):165-8.
67. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neuroscience*. 1998;1(4):271-2.
68. Chen P, Li C, Haskell-Luevano C, Cone RD, Smith MS. Altered expression of agouti-related protein and its colocalization with neuropeptide Y in the arcuate nucleus of the hypothalamus during lactation. *Endocrinology*. 1999;140(6):2645-50.
69. Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van Der Ploeg LH, et al. Long-term orexigenic effects of AgRP-(83---132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(1):R47-52.
70. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*. 1998;139(10):4428-31.
71. Hebebrand J, Volckmar AL, Knoll N, Hinney A. Chipping away the 'missing heritability': GIANT steps forward in the molecular elucidation of obesity - but still lots to go. *Obesity facts*. 2010;3(5):294-303.
72. Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD. Integration of NPY, AgRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. 1999;24(1):155-63.
73. Giraudo SQ, Billington CJ, Levine AS. Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin 4 receptor ligands. *Brain Research*. 1998;809(2):302-6.

74. Wirth MM, Giraudo SQ. Effect of Agouti-related protein delivered to the dorsomedial nucleus of the hypothalamus on intake of a preferred versus a non-preferred diet. *Brain Research*. 2001;897(1-2):169-74.
75. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):926-8.
76. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metabolism*. 2008;7(5):400-9.
77. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):941-8.
78. Ochner CN, Gibson C, Carnell S, Dambkowski C, Geliebter A. The neurohormonal regulation of energy intake in relation to bariatric surgery for obesity. *Physiology & Behavior*. 2010;100(5):549-59.
79. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 2005;307(5717):1909-14.
80. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(10):709-21.
81. Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(1):45-50.
82. Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Frontiers of Hormone Research*. 2008;36:146-64.
83. Feillet CA. Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion. *Journal of Neuroendocrinology*. 2010;22(6):620-8.
84. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4019-24.
85. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(6):587-92.
86. Dhurandhar NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News & Perspectives*. 2004;17(5):307-13.
87. So PW, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *International Journal of Obesity*. 2005;29(6):603-6.
88. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(1):R190-4.
89. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *International Journal of Obesity*. 2005;29(3):281-6.
90. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(7):2365-70.
91. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
92. Murphy EF, Clarke SF, Marques TM, Hill C, Stanton C, Ross RP, et al. Antimicrobials: Strategies for targeting obesity and metabolic health. *Gut Microbes*. 2013;4(1):48-53.

93. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
94. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2007;100(7):395-404.
95. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(11):863-7.
96. Group TDR. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1988;11:567.
97. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(6):393-403.
98. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002;297(5582):843-5.
99. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(28):17686-93.
100. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-14.
101. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2392-404.
102. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(4):1084-102.
103. Jaaskelainen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Jarvelin MR, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*. 2013;23(10):1002-9.
104. Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, von Kries R, Group GMES. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *International Journal of Pediatric Obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009;4(4):242-8.
105. Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metzl JD. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105(5):743-60; quiz 61-2.
106. Odegaard AO, Jacobs DR, Jr., Steffen LM, Van Horn L, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3100-6.
107. Bhutani S, Varady KA. Nibbling versus feasting: which meal pattern is better for heart disease prevention? *Nutrition Reviews*. 2009;67(10):591-8.
108. Maher CA, Mire E, Harrington DM, Staiano AE, Katzmarzyk PT. The independent and combined associations of physical activity and sedentary behavior with obesity in adults: NHANES 2003-06. *Obesity*. 2013;21(12):E730-7.
109. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. In: Services UDoHaH, editor. Atlanta, GA1996.

110. Borghese MM, Tremblay MS, Leduc G, Boyer C, Belanger P, LeBlanc AG, et al. Independent and combined associations of total sedentary time and television viewing time with food intake patterns of 9- to 11-year-old Canadian children. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. *Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*. 2014;39(8):937-43.
111. Bellisle F. Meals and snacking, diet quality and energy balance. *Physiology & Behavior*. 2014;134:38-43.
112. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*. 2003;289(14):1785-91.
113. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):846-50.
114. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*. 2008;16(3):643-53.
115. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-26.
116. Greer SM, Goldstein AN, Walker MP. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nature Communications*. 2013;4:2259.
117. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(7):435-41.
118. Organization WH. Global Health Observatory (GHO) data. Available from: www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.
119. Serrano-Ríos M OJ, Gutiérrez-Fuentes JA. *Obesity*. Barcelona, Spain: elsevier; 2011.
120. Yang L, Colditz GA. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 2007-2012. *JAMA internal medicine*. 2015;175(8):1412-3.
121. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):491-7.
122. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.
123. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*. 2009(13):1-7.
124. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1723-7.
125. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999;282(16):1519-22.
126. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402-24.
127. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
128. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obesity Reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(4):388-92.
129. Obesity IAftSo. <http://www.iaso.org/resources/world-map-obesity/> 2014.
130. do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity Reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2008;9(1):11-9.

131. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Perez-Farinos N, Villar Villalba C. [The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy)]. *Revista española de salud pública*. 2007;81(5):443-9.
132. Perez-Farinos N, Lopez-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *BioMed Research International*. 2013;2013:163687.
133. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(6):579-87.
134. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la S. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Medicina Clinica*. 2007;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
135. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
136. Van Gaal LF, Maggioni AP. Overweight, obesity, and outcomes: fat mass and beyond. *Lancet*. 2014;383(9921):935-6.
137. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(15):1617-24.
138. Bluher M. Are there still healthy obese patients. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2012;19(5):341-6.
139. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*. 2013;36(8):2294-300.
140. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32(12):2297-9.
141. Khan UI, Wang D, Thurston RC, Sowers M, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):179-86.
142. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(7):2482-8.
143. Karelis AD. To be obese--does it matter if you are metabolically healthy? *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(12):699-700.
144. GA B. *The Battle of the Bulge: A history of Obesity Research*. Pittsburg: Dorrance; 2007.
145. Yan LL, Daviglus ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA*. 2006;295(2):190-8.
146. Gu D, He J, Duan X, Reynolds K, Wu X, Chen J, et al. Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA*. 2006;295(7):776-83.
147. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):763-78.

148. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):779-87.
149. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA*. 2006;296(1):79-86.
150. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *International Journal of Obesity*. 2006;30(5):822-9.
151. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(2):449-60.
152. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(20):2105-20.
153. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028-37.
154. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(3):233-44.
155. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;159(11):758-69.
156. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
157. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*. 2001;154(2):497-504.
158. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2005;293(3):293-4.
159. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861-7.
160. Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ*. 2013;347:f5446.
161. Chang SH, Pollack LM, Colditz GA. Life Years Lost Associated with Obesity-Related Diseases for U.S. Non-Smoking Adults. *PloS One*. 2013;8(6):e66550.
162. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(1):1-7.
163. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(23):2252-60.
164. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(11):1138-45.
165. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005;293(15):1868-74.
166. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS One*. 2013;8(7):e65174.

167. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9.
168. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases C, Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83.
169. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.
170. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
171. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
172. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care*. 2011;34(1):216-9.
173. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
174. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):457-63.
175. Guallar-Castillon P, Perez RF, Lopez Garcia E, Leon-Munoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(5):367-73.
176. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121(2):230-6.
177. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
178. Anand SS, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet*. 2011;377(9765):529-32.
179. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
180. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *Journal of Cardiac Failure*. 2003;9(1):29-35.
181. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(7):891-4.
182. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113(25):2943-6.
183. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(11):2575-9.

184. Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience*. 2002;115(4):1335-46.
185. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(22):2557-62.
186. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(10):E1610-9.
187. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(2):85-97.
188. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.
189. Cencello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.
190. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(4):2282-9.
191. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1785-8.
192. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1821-30.
193. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(1):39-48.
194. Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, Feramisco JR, Kirkland TN, Witztum JL. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(3):1561-8.
195. Hardy OT, Kim A, Ciccarelli C, Hayman LL, Wiecha J. Increased Toll-like receptor (TLR) mRNA expression in monocytes is a feature of metabolic syndrome in adolescents. *Pediatric Obesity*. 2013;8(1):e19-23.
196. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, Boullier A, Butler S, Witztum JL. Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(6):1213-9.
197. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*. 2010;11(5):373-84.
198. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2011;117(3):151-64.
199. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(6):935-40.
200. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013;34(1):39-58.
201. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277-84.
202. Serino M, Fernandez-Real JM, Garcia-Fuentes E, Queipo-Ortuno M, Moreno-Navarrete JM, Sanchez A, et al. The gut microbiota profile is associated with insulin action in humans. *Acta Diabetologica*. 2013;50(5):753-61.

203. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012;66(10):1110-5.
204. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228-31.
205. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(5):411-25.
206. Brown SA, Ghosh A, Winkles JA. Full-length, membrane-anchored TWEAK can function as a juxtacrine signaling molecule and activate the NF-kappaB pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(23):17432-41.
207. Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, Martinez E, Sanchez S, Hernandez G, Ortega L, et al. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(8):2044-53.
208. Munoz-Garcia B, Moreno JA, Lopez-Franco O, Sanz AB, Martin-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(12):2061-8.
209. Sastre C, Fernandez-Laso V, Madrigal-Matute J, Munoz-Garcia B, Moreno JA, Pastor-Vargas C, et al. Genetic deletion or TWEAK blocking antibody administration reduce atherosclerosis and enhance plaque stability in mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2014;18(4):721-34.
210. Maymo-Masip E, Fernandez-Veledo S, Garcia Espana A, Vazquez-Carballo A, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E, et al. The rise of soluble TWEAK levels in severely obese subjects after bariatric surgery may affect adipocyte-cytokine production induced by TNFalpha. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(8):E1323-33.
211. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:3.
212. Vendrell J, Chacon MR. TWEAK: A New Player in Obesity and Diabetes. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:488.
213. Bover LC, Cardo-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *Journal of Immunology*. 2007;178(12):8183-94.
214. Vendrell J, Maymo-Masip E, Tinahones F, Garcia-Espana A, Megia A, Caubet E, et al. Tumor necrosis-like weak inducer of apoptosis as a proinflammatory cytokine in human adipocyte cells: up-regulation in severe obesity is mediated by inflammation but not hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2983-92.
215. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(4):473-81.
216. Muntoni S, Muntoni S, Draznin B. Effects of chronic hyperinsulinemia in insulin-resistant patients. *Current Diabetes Reports*. 2008;8(3):233-8.
217. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):446-62.
218. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:5076732.
219. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascular Pharmacology*. 2012;57(2-4):91-7.

220. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):3015-25.
221. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(18):10697-703.
222. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry*. 1996;120(4):803-12.
223. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;221(2):286-9.
224. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(45):26746-9.
225. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-50.
226. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2003;14(6):561-6.
227. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88.
228. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2621-37.
229. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*. 2002;8(7):731-7.
230. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004;145(1):367-83.
231. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(25):16309-13.
232. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*. 2002;8(11):1288-95.
233. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63.
234. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004;109(17):2046-9.
235. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(9):6153-60.
236. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96(5):1723-32.

237. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(2):375-86.
238. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(12):965-75.
239. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2003;148(3):293-300.
240. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004;68(11):975-81.
241. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
242. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107(5):671-4.
243. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
244. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(29):25863-6.
245. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2018;64(1):12-24.
246. Thaler MA, Seifert-Klauss V, Lupp PB. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Practice & Research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(5):749-60.
247. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, Upala S. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hepatology*. 2017;16(3):382-94.
248. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(4):390-408.
249. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes & Control : CCC*. 2002;13(4):353-63.
250. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Björntorp P. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes*. 1991;40(1):123-8.
251. Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, Ouyang P, Vaidya D, Bertoni A, et al. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(11):4127-35.
252. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1152-63.
253. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-99.

254. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40(1):189-207.
255. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PloS One*. 2014;9(7):e100409.
256. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(2):308-13 e2.
257. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(3):843-50.
258. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, Breithardt G, Assmann G, Kerber S, et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(4):364-8.
259. Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, Artoni A, Bandinelli S, Schiavi G, et al. The relationship between sex hormones, sex hormone binding globulin and peripheral artery disease in older persons. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):469-74.
260. Le NA. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;16(1):401-19.
261. van Oostrom AJ, van Wijk J, Cabezas MC. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis. *Drugs*. 2004;64 Suppl 2:19-41.
262. Memon RA, Staprans I, Noor M, Holleran WM, Uchida Y, Moser AH, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(6):1536-42.
263. Alvarez de Sotomayor M, Y Marhuenda C. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis Therapeutical interest of statins in the treatment of atherosclerosis 2018.
264. Holvoet P. Oxidized LDL and coronary heart disease. *Acta Cardiologica*. 2004;59(5):479-84.
265. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England Journal of Medicine*. 1989;320(14):915-24.
266. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radical Biology & Medicine*. 2000;28(12):1815-26.
267. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973;180(4093):1332-9.
268. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(7):1162-7.
269. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Current Opinion in Lipidology*. 2009;20(5):363-9.
270. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes*. 2004;53(4):1068-73.

271. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110(4):669-80.
272. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(6):440-9.
273. Carter AM, Cymbalista CM, Spector TD, Grant PJ, Euro CI. Heritability of clot formation, morphology, and lysis: the EuroCLOT study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(12):2783-9.
274. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, Bergholm R, Hakkarainen A, Pietiläinen KH, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(2):176-83.
275. Kraja AT, Province MA, Arnett D, Wagenknecht L, Tang W, Hopkins PN, et al. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster. *Nutrition & Metabolism*. 2007;4:28.
276. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):209-14.
277. Kopeck AK, Abrahams SR, Thornton S, Palumbo JS, Mullins ES, Divanovic S, et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(8):3152-66.
278. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation*. 1999;99(19):2496-8.
279. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International Journal of Obesity and Related Metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;28(11):1357-64.
280. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.
281. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21(6):697-738.
282. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1575-9.
283. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;3(2):85-101.
284. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(10):2200-7.
285. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):463-91.
286. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004;53(2):336-46.
287. Schafer K, Fujisawa K, Konstantinides S, Loskutoff DJ. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(10):1840-2.
288. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, Hao CM, Tang YW, Declerck PJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2006;290(1):E103-E13.

289. Lopez-Aleman R, Redondo JM, Nagamine Y, Munoz-Canoves P. Plasminogen activator inhibitor type-1 inhibits insulin signaling by competing with $\alpha_v\beta_3$ integrin for vitronectin binding. *European Journal of Biochemistry*. 2003;270(5):814-21.
290. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(15):10739-45.
291. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, Bordin GM, Bernstein EF, Dilley RB, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(15):6998-7002.
292. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(24):1792-801.
293. Ploplis VA. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease. *Current Drug Targets*. 2011;12(12):1782-9.
294. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115-26.
295. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712-8.
296. Child G. Estadios evolutivos de la placa ateromatosa.]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19148440>.
297. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
298. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2002;23(12):934-40.
299. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis : a Journal of Vascular Biology*. 1991;11(5):1245-9.
300. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.
301. Tsiogoulis G, Vemmos K, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Stamatelopoulou K, et al. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(7):1913-6.
302. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
303. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, Norata GD, Empana JP, Schmidtman I, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PloS One*. 2018;13(4):e0191172.
304. Mateo I, Morillas P, Quiles J, Castillo J, Andrade H, Roldan J, et al. [What measure of carotid wall thickening is the best atherosclerotic loading score in the hypertensive patient: maximum or mean value?]. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(5):417-20.

305. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
306. Makris GC, Lavid A, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):377-83.
307. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177-84.
308. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):917-24.
309. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(15):1600-7.
310. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803.
311. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000087.
312. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14-22.
313. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
314. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(6):483-94.
315. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):416-22.
316. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(11):933-49.
317. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1153-67.
318. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007;107(10):1755-67.
319. Look ARG, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):145-54.
320. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of

obesity. *Obesity Reviews* : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2012;13(6):483-98.

321. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-9.

322. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370(9600):1706-13.

323. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(10):905-17.

324. le Roux C, Aroda V, Hemmingsson J, Cancino AP, Christensen R, Pi-Sunyer X. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m(2): A Post-hoc Analysis. *Obesity Facts*. 2017;10(6):531-44.

325. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clinical Obesity*. 2018;8(1):1-10.

326. Mancini MC, de Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9:44.

327. Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(12):890-9.

328. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB, DeVries JH. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care*. 2017;40(7):839-48.

329. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19(11):1529-36.

330. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(7):547-59.

331. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.

332. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2683-93.

333. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obesity Surgery*. 2013;23(4):427-36.

334. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obesity Surgery*. 2009;19(12):1605-11.

335. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery*. 2014;149(3):275-87.

336. Ponce J, DeMaria EJ, Nguyen NT, Hutter M, Sudan R, Morton JM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surgery for Obesity and Related Diseases* : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2016;12(9):1637-9.

337. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews* : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2011;12(8):602-21.
338. Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, Sisley S, Wilson-Perez HE, Stefater MA, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology*. 2011;141(3):950-8.
339. Stefater MA, Perez-Tilve D, Chambers AP, Wilson-Perez HE, Sandoval DA, Berger J, et al. Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but does not affect leptin sensitivity. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2426-36, 36 e1-3.
340. Gagner M, Rogula T. Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obesity Surgery*. 2003;13(4):649-54.
341. Frezza EE, Chiriva-Internati M, Wachtel MS. Analysis of the results of sleeve gastrectomy for morbid obesity and the role of ghrelin. *Surgery Today*. 2008;38(6):481-3.
342. Brownlow BS, Park CR, Schwartz RS, Woods SC. Effect of meal pattern during food restriction on body weight loss and recovery after refeeding. *Physiology & Behavior*. 1993;53(3):421-4.
343. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(10):4753-8.
344. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(21):1623-30.
345. Liu J, Prudom CE, Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Johnson ML, et al. Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(5):1980-7.
346. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-60.
347. Langlois F, Langlois MF, Carpentier AC, Brown C, Lemieux S, Hivert MF. Ghrelin levels are associated with hunger as measured by the Three-Factor Eating Questionnaire in healthy young adults. *Physiology & Behavior*. 2011;104(3):373-7.
348. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obesity Surgery*. 2010;20(5):535-40.
349. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of Surgery*. 2008;247(3):401-7.
350. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):234-41.
351. Chan JL, Mun EC, Stoyneva V, Mantzoros CS, Goldfine AB. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity*. 2006;14(2):194-8.
352. Riediger T, Bothe C, Becskei C, Lutz TA. Peptide YY directly inhibits ghrelin-activated neurons of the arcuate nucleus and reverses fasting-induced c-Fos expression. *Neuroendocrinology*. 2004;79(6):317-26.
353. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell IM, McMahon DJ, Salas R, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(7):786-95.

354. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity*. 2008;16(2):298-305.
355. Reinehr T, Roth CL, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obesity Surgery*. 2007;17(12):1571-7.
356. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surgical Endoscopy*. 2009;23(8):1724-32.
357. Alvarez Bartolome M, Borque M, Martinez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernandez C, Cabrerizo L, et al. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obesity Surgery*. 2002;12(3):324-7.
358. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(5):1735-40.
359. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):359-65.
360. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1994;43(1):104-8.
361. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69-72.
362. Valverde I, Puente J, Martin-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, et al. Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obesity Surgery*. 2005;15(3):387-97.
363. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006;55(7):2025-31.
364. LaFerrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(7):2479-85.
365. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2009;32(3):375-80.
366. Chi MM, Fan G, Fox EA. Increased short-term food satiation and sensitivity to cholecystokinin in neurotrophin-4 knock-in mice. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(5):R1044-53.
367. Foschi D, Corsi F, Pisoni L, Vago T, Bevilacqua M, Asti E, et al. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal. *Obesity Surgery*. 2004;14(5):644-7.
368. Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio TM, Rayford P, Martin D, Engle K, et al. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Annals of Surgery*. 1990;211(6):763-70; discussion 70-1.
369. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):236-42.
370. Wang L, Barachina MD, Martinez V, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regulatory Peptides*. 2000;92(1-3):79-85.

371. Inoue K, Fuchigami A, Hosotani R, Kogire M, Huang YS, Miyashita T, et al. Release of cholecystokinin and gallbladder contraction before and after gastrectomy. *Annals of Surgery*. 1987;205(1):27-32.
372. Friess H, Bohm J, Muller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *The American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(2):341-7.
373. Zittel TT, Glatzle J, Muller M, Kreis ME, Raybould HE, Becker HD, et al. Total gastrectomy severely alters the central regulation of food intake in rats. *Annals of Surgery*. 2002;236(2):166-76.
374. Stefater MA, Sandoval DA, Chambers AP, Wilson-Perez HE, Hofmann SM, Jandacek R, et al. Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion. *Gastroenterology*. 2011;141(3):939-49 e1-4.
375. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity*. 2009;17(9):1671-7.
376. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*. 1999;284(5418):1365-8.
377. Cummings BP, Strader AD, Stanhope KL, Graham JL, Lee J, Raybould HE, et al. Ileal interposition surgery improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in the UCD-T2DM rat. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2437-46, 46 e1.
378. Cornier MA, Von Kaenel SS, Bessesen DH, Tregellas JR. Effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(4):965-71.
379. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL, Hirsch J. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(7):2583-91.
380. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunsuon TH, Lidor AO, Kuwabawa H, et al. Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*. 2010;20(3):369-74.
381. Schultes B, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Hallschmid M. Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(2):277-83.
382. Thirlby RC, Bahiraei F, Randall J, Drewnoski A. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on satiety and food likes: the role of genetics. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(2):270-7.
383. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *International Journal of Obesity*. 1981;5(5):457-64.
384. Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A new questionnaire for quick assessment of food tolerance after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2007;17(1):2-8.
385. Schweiger C, Weiss R, Keidar A. Effect of different bariatric operations on food tolerance and quality of eating. *Obesity Surgery*. 2010;20(10):1393-9.
386. Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Archives of Surgery*. 2011;146(2):143-8.
387. Franco JV, Ruiz PA, Palermo M, Gagner M. A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding. *Obesity Surgery*. 2011;21(9):1458-68.
388. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308(11):1122-31.

389. Dixon AF, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind crossover study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(2):813-9.
390. Burton PR, Brown W, Laurie C, Richards M, Afkari S, Yap K, et al. The effect of laparoscopic adjustable gastric bands on esophageal motility and the gastroesophageal junction: analysis using high-resolution video manometry. *Obesity surgery*. 2009;19(7):905-14.
391. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet*. 2012;379(9833):2300-11.
392. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(3):249-53.
393. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(3):254-9.
394. Weir GC, Marselli L, Marchetti P, Katsuta H, Jung MH, Bonner-Weir S. Towards better understanding of the contributions of overwork and glucotoxicity to the beta-cell inadequacy of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2009;11 Suppl 4:82-90.
395. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews*. 2007;28(2):187-218.
396. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S33-40.
397. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, Cull DL, Bour ES, Oliver TL, et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(4):545-56; discussion 56-8.
398. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S1-S2.
399. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307(1):56-65.
400. Sjostrom CD, Lystig T, Lindroos AK. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(11):1413-20.
401. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of Surgery*. 2004;240(3):416-23; discussion 23-4.
402. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(8):753-61.
403. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2613-7.
404. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(4):543-51.
405. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(8):741-52.
406. Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, Kavee AL, Kahwati LC, Henderson WG, et al. Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA*. 2011;305(23):2419-26.

407. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, Jr., et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015;313(1):62-70.
408. Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, Oerline M, Carlin AM, Nunn AR, et al. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1434-42.
409. Campbell DA, Jr., Henderson WG, Englesbe MJ, Hall BL, O'Reilly M, Bratzler D, et al. Surgical site infection prevention: the importance of operative duration and blood transfusion--results of the first American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):810-20.
410. Chan MM, Hamza N, Ammori BJ. Duration of surgery independently influences risk of venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(1):88-93.
411. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-32; discussion 32-5.
412. Ashrafian H, Darzi A, Athanasiou T. Bariatric surgery - can we afford to do it or deny doing it? *Frontline Gastroenterology*. 2011;2(2):82-9.
413. Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjoholm K, Agren G, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA*. 2012;308(11):1132-41.
414. Weiner JP, Goodwin SM, Chang HY, Bolen SD, Richards TM, Johns RA, et al. Impact of bariatric surgery on health care costs of obese persons: a 6-year follow-up of surgical and comparison cohorts using health plan data. *JAMA surgery*. 2013;148(6):555-62.
415. Maciejewski ML, Arterburn DE. Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA*. 2013;310(7):742-3.
416. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2211-9.
417. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, Röss C, Laimer M, Engl J, et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity*. 2013;21(10):1960-5.
418. Garcia G, Bunout D, Mella J, Quiroga E, de la Maza MP, Cavada G, et al. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutricion Hospitalaria*. 2013;28(4):1102-8.
419. Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C, Cefalo C, Capaldo B, Riccardi G, et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(3):395-402.
420. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):2002-13.
421. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):641-51.
422. Calderon B, Galdon A, Calanas A, Peromingo R, Galindo J, Garcia-Moreno F, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obesity Surgery*. 2014;24(10):1686-92.
423. Simo R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology*. 2014;155(8):2820-30.

424. Herder C, Peltonen M, Svensson PA, Carstensen M, Jacobson P, Roden M, et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1401-9.
425. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia*. 2003;46(5):625-33.
426. Murri M, García-Fuentes E, García-Almeida JM, Garrido-Sánchez L, Mayas MD, Bernal R, et al. Changes in oxidative stress and insulin resistance in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2010;20(3):363-8.

APÉNDICES

I. OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA TESIS DOCTORAL:

- **COMUNICACIÓN TIPO PÓSTER AL XV CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, NUTRICIÓN Y DIABETES DE LA COMUNIDAD DE MADRID (SENDIMAD) 2016:** *DISMINUCIÓN DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN MUJERES CON ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR SOMETIDAS A CIRUGÍA BARIÁTRICA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE BYPASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA TUBULAR.*
- **COMUNICACIÓN TIPO PÓSTER AL 58º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN) MÁLAGA 2016:** *REMODELADO ÓSEO EN MUJERES CON OBESIDAD GRAVE INTERVENIDAS MEDIANTE BYPASS GÁSTRICO O GASTRECTOMÍA TUBULAR.*
- **COMUNICACIÓN TIPO POSTER AL XVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, NUTRICIÓN Y DIABETES DE LA COMUNIDAD DE MADRID (SENDIMAD) 2017:** *LOS NIVELES DE ADIPONECTINA AUMENTAN EN LAS MUJERES OBESAS SOMETIDAS A CIRUGÍA DE LA OBESIDAD Y CONDUCEN A CAMBIOS METABÓLICOS BENEFICIOSOS PERO SIN RELACIÓN CON EL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA.*
- **COMUNICACIÓN TIPO PÓSTER AL 40º CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL (ESPEN) MADRID 2018:** *SLEEVE GASTRECTOMY AND GASTRIC BYPASS INDUCE SIMILAR BENEFICIAL CHANGES ON PLASMA APOLIPOPROTEINS A AND B, HIGH DENSITY LIPOPROTEINS AND OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEINS IN OBESE WOMEN.*

II. CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PROYECTO DEL CEIC Y CONCESIÓN DE LA BECA INTRAMURAL DEL IRYCIS

P2011/0022



Madrid, 16 de Febrero de 2011

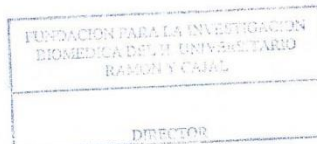
DR. JOSÉ IGNACIO BOTELLA CARRETERO
SERVICIO DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y DIETÉTICA

Estimado Dr. Botella Carretero:

En relación con su solicitud de Ayuda de Investigación a Investigadores/ Grupos Emergentes, relativa a la Convocatoria EM03/2010 de fecha 26 de Noviembre de 2010, tengo el gusto de comunicarle la CONCESIÓN de la citada Ayuda, conforme al Acta de la Comisión de Selección de fecha 16 de Febrero de 2011.

Para su tramitación, infórmese en la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital "Ramón y Cajal", planta - 2 dcha.

VICTORIA UREÑA
DIRECTORA
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSP. "RAMÓN Y CAJAL"



III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Estudio comparativo entre distintas técnicas de cirugía bariátrica sobre factores de riesgo cardiovascular. Código de protocolo: 2011-0022.

Investigador principal: Dr. José Ignacio Botella Carretero. Unidad de Nutrición Clínica y Obesidad. S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Telf: 913368056.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio promovido por la Unidad de Nutrición Clínica(Dr. Botella), con el fin de profundizar en el estudio de los factores de riesgo cardiovascular asociadas a la obesidad mórbida.

El objetivo final del estudio es valorar la eficacia de la cirugía bariátrica en la evolución de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida después de ser intervenidos de cirugía bariátrica.

La obesidad constituye en la actualidad un problema sanitario de enorme importancia, no sólo por su creciente prevalencia en nuestro país(existen zonas en las que se ha superado ya el 20%) sino por la comorbilidad que asocia. En concreto, se ha demostrado que la obesidad conlleva la pérdida de años de vida, en proporción directa al

grado de exceso de peso y con un impacto mayor en los individuos jóvenes. El aumento de mortalidad asociado a la obesidad se debe sin duda a las enormes complicaciones que esta enfermedad puede acarrear. La asociación de la obesidad con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus, así como con la insulino-resistencia y el síndrome metabólico, conlleva un enorme aumento del riesgo cardiovascular y, por ende, de la mortalidad. La cirugía bariátrica, ha demostrado disminuir la mortalidad de estos pacientes a largo plazo, siendo probablemente la razón principal la disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes intervenidos.

Por este motivo, estamos realizando un estudio dirigido a determinar el grado de disminución de los factores de riesgo cardiovascular que se asocian a la obesidad conseguido con la cirugía bariátrica. También se valorará su impacto sobre la reversibilidad de alteraciones vasculares precoces evaluando el grosor de la pared de la arteria carótida mediante ecografía. Finalmente, otro objetivo principal del estudio será evaluar la eficacia relativa de diferentes técnicas quirúrgicas sobre los parámetros clínicos, bioquímicos, ecográficos y de riesgo cardiovascular.

Para realizar los estudios bioquímicos se precisará recoger una muestra de sangre previamente a la intervención quirúrgica y, posteriormente, también al mes, 3, 6, y 12 meses. Para no repetir venopunciones, la toma de estas muestras se hará coincidir, en lo posible, con las que se realizan para el seguimiento clínico postoperatorio habitual, que se realiza en esos mismos intervalos del postoperatorio. Durante la intervención, el cirujano recogerá además una pequeña muestra del tejido graso y muscular de la pared abdominal. Esta toma se realiza en la misma incisión que precisa el acto quirúrgico.

Cualquier nueva información referente a esta patología que se descubra en el estudio durante su participación, le será comunicada.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el Investigador

Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Todas las muestras sanguíneas y tisulares que se obtengan para el estudio serán codificadas de forma que no sea posible su identificación. El investigador deberá pedir un nuevo consentimiento(y el sujeto tiene el derecho de rehusar más análisis, conforme a la legislación nacional), en caso de que el material identificable retenido fuese requerido para otras determinaciones que no fueron previstas cuando el sujeto dio su consentimiento para participar en este estudio.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente
--

<i>MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO</i>
--

Título del Estudio: Estudio comparativo entre distintas técnicas de cirugía bariátrica sobre factores de riesgo cardiovascular.

Código de protocolo: 2011-0022

Promotor: Hospital Ramón y Cajal

Yo(nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR